Aus der Kinderklinik B der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. E. Schmidt

DAS EWING-SARKOM BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN: DIE ENTWICKLUNG EINES MULTIMODALEN BEHANDLUNGSKONZEPTES

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Helena Stell

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf.

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Herr Prof.Dr. G. Arnold

Referent

gez.: Herr Prof.Dr. U. Göbel

Korreferent

gez.: Herr Priv.-Doz.
Dr. W. Winkelmann

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
	1.1 Historischer Rückblick	2
	1.2 Definition	3
	1.3 Epidemiologie	3
2.	Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik	5
	2.1 Symptome	5
	2.2 Lokalisation	7
	2.3 Radiologische und szintigraphische Untersuchungen	8
	2.4 Sonstige diagnostische Methoden	11
	2.5 Biopsie	12
3.	Pathologisch - anatomisches Erscheinungsbild	13
4.	Therapie	20
	4.1 Lokalbehandlung	25
	4.2 Chemotherapie	28
	- Monotherapie - Studien	28
	- Kombinierte Chemotherapie	30
5.	Prognostische Faktoren	41
6.	Zweittumoren	44
	- Kasuistik	46
7.	Die geplante Deutsche Ewing-Sarkom-Studie	49
8.	Ausblick	54
9.	Zusammenfassung	58
10.	Literatur	75

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0090

1. Einleitung

Bösartige Knochentumoren treten mit einer Häufigkeit von etwa 1 : 100.000 Einwohnern jährlich auf. In der Altersgruppe unter 20 Jahren machen die Ewing-Sarkome etwa 10 % aller bösartigen Knochentumoren aus (Jürgens et. al., 1980). Die jährliche Häufigkeit wird mit ca. 0,6/1 Mill. Einwohnern angegeben, sodaß in Deutschland mit etwa 50 Neuerkrankungen pro Jahr zu rechnen ist.

Ewing beschrieb ein 14-jähriges Mädchen, das nach einer Spontanfraktur im November 1918 einen Tumor der Ulna im Januar 1919 entwickelte. Er behandelte den Arm des Mädchens mit Radiumbestrahlung von 12.760 Millicurie-Stunden* und bemerkte eine Regression des Tumors. Nach 5 Wochen war keine Schwellung zurückgeblieben. Nach 16 Monaten jedoch hatte die Patientin ein Lokalrezidiv des Primärtumors. Sie entwickelte eine Anämie, Kachexie, pulmonale Metastasen und starb bald darauf (Ewing, 1921).

Ewing demonstrierte also, daß der Tumor strahlensensibel ist und sich dadurch auch vom osteogenen Sarkom unterscheidet. Er beschrieb eine "charakteristische klinische Existenz" und beobachtete das gehäufte Auftreten des Tumors bei Kindern und Jugendlichen im 2. Lebensjahrzehnt - im Gegensatz zu anderen Kleinzellsarkomen, wie z.B. das Non-Hodgkin-Lymphom oder Neuroblastom des Knochens, die im 1. Lebensjahrzehnt einen Häufigkeitsgipfel haben. Ebenso hob er die Tendenz des Tumors hervor - wieder im Gegensatz zu anderen Kleinzellsarkomen - vom Mittelschaft langer Röhrenknochen auszugehen. Außerdem beobachtete er das Auftreten des Tumors in flachen Knochen, wie Becken, Scapula und Rippen. Wegen dieser von Ewing angenommenen Charakterisierung wurde der Tumor nach ihm benannt, obwohl schon früher diese Tumoridentität beschrieben worden ist (Ewing, 1921; Ewing, 1924).

* Einheit der Radioaktivität: 1 Curie ist definiert als diejenige Menge eines radioaktiven Elements, in der sich pro Sekunde $3{,}7 \times 10^{10}$ Zerfallsvorgänge ereignen. Deshalb ist eine Umrechnung in Rad bzw. Gray (Energiedosis) nicht angebracht.

UNIV. LEIDEN MED.

1.1 Historischer Rückblick

Das Ewing-Sarkom wurde erstmals von Lücke 1866 beschrieben. Es folgten dann Fallberichte von Hildebrand 1890 und von Marckwald 1894 und 1895. Howard und Crile beschrieben 1905 vier Fälle, die von ihnen untersucht wurden. Symmers und Vance betonten 1916 in ihrem Fallbericht die große Ähnlichkeit des Knochentumors mit einem multiplen Myelom.

James Ewing, Pathologe am Memorial-Hospital in New York, veröffentlichte 1921 seine Übersichtsarbeit über das "diffuse Endotheliom" oder "endotheliale Myelom". Sowohl in diesem ersten Bericht als auch in zwei weiteren beschrieb er das Sarkom als "diffuses Endotheliom mit Pseudorosetten, charakteristischer perithelialer Struktur und polyedrischen Zellreihen, die verlängerte Räume auskleiden" (Ewing, 1924; Ewing, 1939). Er glaubte, daß typische Endotheliom des Knochens entwickle sich aus dem Kapillarendothel und zeige niemals andere Merkmale als jenes (Ewing, 1939).

Laut Oberling und Raileanu (1932) repräsentierte der Tumor eine Art von "totipotenter myeloischer Fähigkeit", spezifische myeloische Typen wie Plasmazellen, Myelocyten, Lymphocyten und sogar Erythroblasten zu bilden. Diese Interpretation wurde mehrfach in Europa akzeptiert.

James Ewing akzeptierte die Ansicht jedoch nicht. Er glaubte an ein Versäumnis der französischen Forscher, zwischen einem spezifischen Typus des endothelialen Tumors und einem anderen seltenen Rundzellmyelom zu unterscheiden (Ewing, 1939).

Colville und Willis sprachen im Jahr 1933 von dem "Ewing-Syndrom". Willis dementierte nicht die Existenz des Tumors als eine Wesenheit, er kritisierte hauptsächlich die unvorsichtige Klassifizierung der Tumoren, die in der Erscheinung zwar ähnlich, aber unterschiedlichen Ursprungs seien (1940).

Lichtenstein und Jaffe (1947) führten eine zytologische Studie an 17 Fällen mit Ewing-Sarkomen durch. Sie sprachen von

einem "perithelialen Arrangement", schlecht definiertem Zellrand, wenig Zytoplasma, relativ großem runden oder ovalen Nucleolus, vereinzelt Chromatin zeigend.

Bethge bezeichnete das Ewing-Sarkom 1955 als "Omoblastom des Knochens". Er hob die alveoläre Struktur hervor.

In einer "kritischen Studie zur histomorphologischen Definition des Ewing-Sarkoms" beschrieb Salzer-Kuntschik 1971 maßgebliche Charakteristika, die an dem Material des Wiener Knochentumorregisters nachgewiesen werden konnten:

- ein gleichmäßiges Zellbild mit blassen, ca. 7-9 µ großen Kernen und kaum erkennbaren Plasmasäumen,
- nur spärlich zu findende Nukleolen,
- Fehlen von tumoreigenen Gitterfasern zwischen den einzelnen Tumorzellen,
- fehlende Ausbildung einer Grundsubstanz,
- positiver Glykogennachweis im Zytoplasma, wie beschrieben von Driessen (1893) beim glykogenreichen Endotheliom und von Schajowicz (1959).

1.2 Definition

Die Definition von Huvos aus seinem jüngst erschienenen Buch (1979) lautet: "Das Ewing-Sarkom ist ein bösartiger Knochentumor aus unreifen, dichtstehenden, uniformen, rundkernigen Zellen ohne deutlich abgrenzbare Zytoplasmaränder oder prominente Nucleoli". Die Tumorzelle entstammt am ehesten dem bindegewebigen Knochenmarksgerüst.

1.3 Epidemiologie

- Häufigkeit: Das Ewing-Sarkom repräsentiert 10-15 % aller primären malignen Knochentumoren (Huvos, 1979).

Vom Niederländischen Committee der Knochentumoren (1973) wird eine Häufigkeit von 14,2 %, bezogen auf 1 Mill. Bevölkerung, angegeben (Larsson et. al., 1973).

Larsson und Lorentzon (1974) geben eine Jahreshäufigkeit des Ewing-Sarkoms von 0,9 pro 1 Mill. Bevölkerung in dem Zeitraum von 1958 bis 1968 in Schweden an. Sie stellen eine größere Häufigkeit im Süden als im Norden fest und die Tendenz eines leichten Anstiegs in den Städten.

Price und Jeffree (1977) geben eine Jahreshäufigkeit des Ewing-Sarkoms von 0,6 pro 1 Mill. Bevölkerung in dem Zeitraum von 1946 bis 1974 in England an.

- Rasse: Die Rassenhäufigkeit liefert einen signifikanten Unterschied. Williams (1975) berichtet, daß das Ewing-Sarkom in Ibadan, Nigeria, nicht vorkommt. Es gelte als besonders selten bei afrikanischen Kindern.

Huvos (1979) spricht von einer genetischen Resistenz und einem nur sehr seltenen Befall des Ewing-Sarkoms bei Schwarzen in den Vereinigten Staaten von Amerika und in Afrika.

Fraumeni und Glass untersuchten 1970 Berichte von 482 amerikanischen Kindern mit Ewing-Sarkom. Sie stellten fest, daß die Häufigkeit des Ewing-Sarkoms in der schwarzen Bevölkerung nur etwa 1/15 der Häufigkeit des Ewing-Sarkoms bei weißen Kindern ausmachten.

Jensen und Drake (1970) bestätigen jene Resultate.

- Familiäre Disposition: In der Literatur ist das Auftreten des Ewing-Sarkoms bei 2 Geschwisterpaaren beschrieben (Huntington et. al., 1960; Hutter et. al., 1964). Es ist jedoch keine signifikante familiäre Häufigkeit bekannt, auch beschreibt kein Bericht einen "genetischen Syndrom-Komplex" (Rosen, 1980).

- Alter: Das Ewing-Sarkom tritt bevorzugt bei Kindern und Jugendlichen auf. Glass und Fraumeni (1970) fanden in ihrer Analyse bei 482 amerikanischen Kindern einen Altersgipfel bei Mädchen zwischen 5 und 9 Jahren und bei Jungen zwischen 10 und 14 Jahren.

  Obwohl es einen Bericht über das Ewing-Sarkom bei einem 5 Monate alten Kind und einer 83-jährigen Frau gibt, ist das Auftreten des Ewing-Sarkoms bei Greisen und bei Kindern unter 5 Jahren sehr unwahrscheinlich (Coley et. al., 1948; Huvos, 1979). Mehr als 80 % der Tumoren erscheinen in den ersten beiden Lebensjahrzehnten.

  Tabelle I zeigt die Altershäufigkeit von 100 Patienten mit Ewing-Sarkom des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) in New York der letzten 8 Jahre (Rosen, 1980).

- Geschlecht: Die Geschlechtsverteilung des Ewing-Sarkoms zeigt eine leichte Knabenwendigkeit mit einem Verhältnis 1,3 : 1 (Rosen, 1980).

2. Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik

2.1 Symptome

Das Ewing-Sarkom ist wie alle bösartigen Knochentumoren eine Erkrankung, die lange Zeit unbemerkt verläuft. Die Patienten klagen meist über einen dumpfen Schmerz variierender Intensität, der jedoch im Laufe der Zeit belastungsunabhängig zunimmt. Hinzu kommt oft eine sichtbare oder tastbare Schwellung. Das Ausmaß und die Konsistenz der weichen Tumorschwellung sind oft variabel, je größer der Tumor desto weicher und fluktuierender (Huvos, 1979). Nesbit (1976) sieht in der initialen schnellen Wachstumsrate, die oft von einer spontanen

Besserung mit Ruheperioden von Wochen bis Monaten gefolgt wird, eine große Schwierigkeit in der Diagnose oder aber des Tumorverdachtes.

Lokale Temperaturerhöhung mit erweiterten Venen und damit verbundener Empfindlichkeit begleiten die Läsion und deuten auf einen entzündlichen Zustand hin (Huvos, 1979).

Unspezifische Symptome, wie subfebrile Temperaturen, und eine leichte Anämie mit Leukozytose im Blutbild treten bei vielen Patienten auf. Dahlin (1978) und auch Lichtenstein und Jaffe (1947) sehen in diesen Parametern eine Verschlechterung der Prognose.

Über 1/3 der Patienten klagen über intermittierendes Fieber, dessen Intensität variiert und gewöhnlich mindestens einen Monat vor der Diagnosestellung einen persistierenden Verlauf zeigt (Huvos, 1979; Spjut et. al., 1971).

Neben der Blutsenkungsbeschleunigung findet sich bei einigen Patienten eine Erhöhung der Lactat-Dehydrogenase im Serum, die von vielen Autoren mit prognostischer Bedeutung belegt ist (Dahlin, 1978; Glaubiger et. al., 1980; Nesbit, 1976; Rosen, 1980).

- Symptome, hervorgerufen durch besondere Lokalisation:
  Ein Rippenbefall kann durch Tumorzellaussaat mit einem Pleuraerguß kombiniert sein.

  Parästhesien der Lippen und des Kinns sind mögliche Begleitsymptome bei Befall der Mandibula.

  Neurologische Symptome, wie zum Beispiel sekundäre neurogene Blasensymptome, können bei einer Erkrankung des Beckens auftreten (Rosen, 1976-a).

2.2 Lokalisation

Hauptlokalisationen sind der Femurschaft, gefolgt vom Becken und dem Unterschenkel. Im Gegensatz zum Osteosarkom, das primär ein Tumor der Knochenmetaphyse ist, entsteht das Ewing-Sarkom meist mehr in Richtung der Diaphyse. Die häufige Lokalisation der Plattenknochen ist ebenfalls typisch für das Ewing-Sarkom.

Die primäre Lokalisation eines Ewing-Sarkoms ist sowohl für die Diagnose als auch für die Prognose von großer Bedeutung.

James Ewing (1921) beobachtete das Auftreten des Tumors in 7 Fällen, wobei der Radius, die Ulna, die Tibia, das Os ischium, das Os parietale und die Scapula befallen waren. Er legte dar, daß gewöhnlich der Mittelschaft oder die Diaphyse bei Befall der langen Extremitätenknochen betroffen seien, eine metaphyseale Läsion ein Ewing-Sarkom aber nicht ausschließe. Bhansali (1963) gibt in seiner Beobachtung an 107 Fällen des Tata Memorial Hospital von 1941 - 1960 eine Lokalisation des Hüftknochens in 20 Fällen an. An zweiter Stelle traten die langen Röhrenknochen.

In einer Serie von Dahlin (1978) tritt das Ewing-Sarkom in 60,5 % der Erkrankungen in den unteren Extremitäten und im Becken auf. Die Wirbelsäule, einschließlich des Kreuzbeins, war in 22 Fällen betroffen, die Fibula in 20 Fällen. Von den langen Röhrenknochen war der Schaft am häufigsten befallen.

In einem umfassenden Rückblick von Bethge (1955) sind die langen Röhrenknochen in 56 % der Fälle betroffen, die kurzen und flachen Knochen vor allem des Rumpfes in 44 % der Fälle.

In einer Untersuchung des Memorial Hospitals in New York an 167 Fällen von 1949 - 1973 waren die langen Röhrenknochen ebenfalls am häufigsten befallen (Huvos, 1979). Der Femur trat mit 27 % an erster Stelle, die Tibia und Fibula mit 17 % an zweiter und der Humerus an dritter Stelle. Die unteren Extremitäten waren also am häufigsten betroffen. Von den

flachen Knochen war das Becken nur in 18 % befallen. Im Gegensatz zur klassischen Lehre war in der Mehrzahl der Fälle der Tumor nahe oder am Ende der langen Knochen (Diametaphyse) lokalisiert.

Schon 1967 gibt Vohra in seiner Studie an 156 Fällen mit Ewing-Sarkom einen signifikant stärkeren Befall in der Nähe der Enden der langen Knochen als im Mittelschaft an. Die flachen Knochen waren fast ebenso häufig betroffen wie die langen Röhrenknochen.

Weniger häufig sind die Rippen (10 %), Wirbelkörper, Füße und Schädelknochen befallen (Branson, 1976; Dunn et. al., 1976; Evans, 1977). Die Scapula ist relativ häufiger betroffen als die Clavicula (Smith et. al., 1975). Der Tumor tritt öfter in der Mandibula - mit Bevorzugung des horizontalen Ramus - als in der Maxilla auf (Potdar, 1970; Roca et. al., 1968).

2.3 Radiologische und szintigraphische Untersuchungen

Der erste diagnostische Schritt ist das Röntgenbild. Das typische Bild zeigt eine schlecht abgrenzbare Knochenläsion mit mehr oder minder großer Weichteilbeteiligung (Dahlin, 1978; Huvos, 1979). Das Periost ist charakteristischerweise zwiebelschalenartig aufgetrieben und die Knochendestruktion erinnert oft an Mottenfraß oder zersplittertes Eis. Die typische "zwiebelschalenartige Erscheinung" wird durch multiple Lagen von neuer periostnaher Knochenformation hervorgerufen und zwar durch Splitterung und Verdickung des Cortex durch die Tumorzellen (Huvos, 1979; Rosen, 1980).

Die kennzeichnenden radiologischen Erscheinungen der langen Röhrenknochen gleichen original jenen, die schon James Ewing 1921 beschrieb (Vohra, 1967).

In der Vergangenheit galt das radiologische Bild für das Ewing-Sarkom als pathognomonisch, wenn sich der Patient in

den ersten beiden Lebensjahrzehnten befand, die Diaphyse der langen Röhrenknochen betroffen war und typische Periostabhebung zeigte. Aus vielen Studien geht jedoch hervor, daß eine sichere Diagnose nur durch die histologische Untersuchung erstellt werden kann, insbesondere wegen der Verwechslungsmöglichkeit mit einer Osteomyelitis (Feldmann, 1977; Morton, 1940; Vohra, 1967).

Der nächste Schritt in der Diagnostik eines Ewing-Sarkoms ist das Knochenszintigramm, mit dem die Ausbreitung des Primärtumors erfaßt werden kann. Weitere Schritte auf der Suche nach Metastasen sollten eine Thorax-Röntgenaufnahme und zusätzlich Thorax-Schichtaufnahmen oder ein Computertomogramm des Thorax umfassen, da eine Metastasierung meist hämatogen erfolgt und deshalb zunächst die Lunge befällt (Jürgens et. al., 1980).

Das Röntgen und die Computertomographie sind nicht nur für die Diagnostik sondern auch als Verlaufsuntersuchung zur Beurteilung des Behandlungserfolgs wichtig.

Beschrieben worden sind lytische Destruktionen, gemischt lytisch-sklerotische Läsionen oder rein sklerotische Läsionen (Pomeroy and Johnson, 1975-a). Die Sklerose ist gewöhnlich mit dem Ewing-Sarkom kombiniert, aufgrund der periostalen oder reaktiven neuen Knochenformation (Rosen, 1980). Sheerman und Soong (1956) berichten in ihrer "röntgenologischen Klassifizierung und Diagnostik des Ewing-Sarkoms", daß hauptsächlich sklerotische Läsionen in der zentralen diaphysealen Lokalisation extrem selten seien, aber in metaphysealen Bereichen gesehen werden können. Die oben genannte zentrale diaphyseale Lokalisation machte in ihrer Studie nur etwa die Hälfte aller Tumoren der langen Röhrenknochen aus, obwohl diese grundsätzlich als klassische Präsentation gilt.

Ebenfalls deuten sie darauf hin, daß in den meisten Fällen die Epiphyse noch nicht geschlossen ist und somit eine Barriere für die Tumorausbreitung bedeutet. In mehreren

Fällen ist jedoch eine epiphyseale Extension demonstriert worden.

Läsionen der Metaphyse zeigen eine wachsende Tendenz für sklerotische interne Veränderungen und für schnelle periostale Reaktionen sowohl vom lamellären als auch vom vertikalen Typ. Diese vertikalen Trabekulae sind für das Ewing-Sarkom jedoch nicht charakteristisch, seitdem sie im metastatischen Neuroblastom, im renalen Carcinom und im osteogenen Sarkom beschrieben worden sind (Sherman and Soong, 1956; Huvos, 1979).

Das Tempo des Tumorwachstums ist gewöhnlich sehr schnell voranschreitend, sodaß eine merkliche reaktive Knochendeposition oft nicht bemerkt wird. Diese Tumoren sind radiologisch vollständig transparent (Sherman and Soong, 1956).

Garber (1951) beschreibt in der "reaktiven Knochenformation des Ewing-Sarkom" das sogenannte "Sonnenstrahl-Phänomen" der periostalen Knochenformation. In der röntgenologischen Diagnostik gebrauchte er recht bildhafte Begriffe wie "strahlenförmige Knochensplitter, vertikale neue Knochenformation, transverse Streifen, strahlenförmige Splitterung des Cortex".

Tritt das Ewing-Sarkom in flachen Knochen auf, so kann durch das schnelle Tumorwachstum das Periost in das Weichteilgewebe hineingezogen werden, was die Erscheinung einer Weichteilkalzifikation als reaktive Knochenformation hervorrufen kann (Rosen, 1980). Das röntgenologische Bild kann damit täuschend ähnlich werden einem knochenbildenden Tumor (z.B. Osteosarkom).

Smith et. al. (1975) weisen darauf hin, daß besonders bei Lokalisationen wie Scapula und Clavicula das typische Bild der Periostreaktion häufig fehlt. Im Vordergrund steht dann eine Knochendestruktion mit weiter Ausdehnung in die umgebenden Weichteile. Die Besonderheit des Ewing-Sarkoms in einer Rippe scheint - wie Hurvitz et. al. (1972)

schreiben - eine prominente asymmetrische intrathorakale Weichteilextension mit einem relativ geringfügigen Weichteilbefall zu sein.

Pritchard et. al. (1975) heben die gemischten lytischen Läsionen der flachen Knochen hervor.

Pathologische Frakturen werden in der Literatur mit 2 - 5 % angegeben (Aufranc et. al., 1967; Bethge, 1955).

2.4 Sonstige diagnostische Methoden

- Angiographie: Tzib (1977) stellt in über 90 % der untersuchten Fälle Hypervaskularisationen und in ungefähr 50 % der Fälle pathologisch geschlängelte Arterien fest.

  Kittredge (1970) untersuchte die arteriographische Differenzierung benigner und maligner Knochentumoren. Er empfahl die Arteriographie als besonders sinnvoll, um den exakten Weichteilbefall zu definieren. Auch als Verlaufsuntersuchung bei präoperativer Chemotherapie wird die Arteriographie angewandt.

- Laboruntersuchungen: Die weitere Diagnostik umfaßt die gewöhnlichen Blut- und Serumuntersuchungen: die Blutsenkung ist gewöhnlich mäßig bis stark erhöht, bei einigen Patienten findet sich eine erhöhte Serum-Lactat-Dehydrogenase. Eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase, wie typisch für das Osteosarkom, findet sich beim Ewing-Sarkom nicht. Zur Abgrenzung gegenüber dem Neuroblastom des Knochens sollten die Katecholamine im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt werden (Jürgens et. al., 1980).

2.5 Biopsie

Der entscheidende diagnostische Schritt ist die Biopsie zur histologischen Sicherung der Diagnose. Eine Untersuchung des

Knochenmarks und eine Lumbalpunktion erlauben eine Abgrenzung gegenüber dem Non-Hodgkin-Lymphom des Knochens. Außerdem ermöglicht die Knochenmarksuntersuchung, eine diffuse Knochenmarksinfiltration durch Tumorzellen zu erkennen.

- Histologische Diagnose: Das charakteristische histologische Bild des Ewing-Sarkoms ist von vielen Autoren beschrieben worden (Llombart-Bosch, 1978; Mahoney and Alexander, 1978; Rosen, 1980; Salzer-Kuntschik, 1971; 1972; 1976). Die Tumorzellen sind im allgemeinen klein und polygonal. Das Zytoplasma ist gewöhnlich blaß, schlecht definierbar mit einem kleinen hyperchromatischen Nukleus. Die zytoplasmatischen Grenzen sind häufig verschwommen.

  Remagen und Salzer-Kuntschik (1981) sehen die Problematik der histologisch-zytologischen Diagnose des Ewing-Sarkoms zum einen in den mangelnden Klassifikationsmöglichkeiten des Tumors und zum anderen in der eingeschränkten Abgrenzungsmöglichkeit gegenüber verwandten sowie ähnlichen Tumoren. Schon bei Anwendung nur einfacher histologischer und zytologischer Kriterien sind mindestens zwei Formen, nämlich das typische und das atypische oder großzellige Ewing-Sarkom zu unterscheiden. Gemeinsam ist ihnen der Nachweis von intrazytoplasmatischem Glykogen in einer hohen Zahl der Fälle, ferner das Fehlen von dichteren Retikulinfasernetzen. Für die praktische Arbeit am Mikroskop gelten die beiden genannten Kriterien als besonders zuverlässig.

- Ultrastruktur: Ultrastrukturelle Studien am Ewing-Sarkom sind von vielen Autoren durchgeführt worden (Friedman and Gold, 1968; Jensen et. al., 1972; Llombart-Bosch, 1974; 1978; Povysil, 1977; Wigger et. al., 1977). Das Ergebnis der elektronenmikroskopischen Untersuchung zeigt folgendes Bild: uniforme ziemlich polygonale kleine Tumorzellen, im Zytoplasma Glykogenpartikel in variierender Anzahl und gelegentlich typische oder atypische Junktionskomplexe.

  Takahashi (1976) beschreibt, daß die Tumorzellen mehrere zytologische Merkmale besitzen, die durch intrazytoplasma-

tische Mikrofilamente von variierender Dicke charakterisiert sind.

Hou-Jensen et. al. (1972) bestätigten das Auftreten der Filamentstrukturen in einer Tumorbiopsie.

Viruspartikel sind weder in chirurgischen Probeexcisionen noch in der Gewebekultur nachgewiesen worden (Hou-Jensen et. al., 1972).

3. Pathologisch-anatomisches Erscheinungsbild

Makromorphologie

- Farbe: Das Gewebe des Ewing-Sarkoms ist von grau-weißer Farbe (Bethge, 1955). In der Literatur wird es außerdem als blaß grauweiß bis graurötlich, grau oder rot, weißlich, gelblich oder opal beschrieben. Dahlin (1978) und auch Lichtenstein und Jaffe (1947) bezeichnen das Gewebe als glänzend.

- Konsistenz: In sehr frühen Stadien, wenn der Tumor noch intraossär lokalisiert ist, ist die Konsistenz fest. Später wird der Tumor von den meisten Autoren als weich, von Geschickter und Maseritz (1939) jedoch als fest bezeichnet.

- Nekrose, Haemorrhagien: In dem Tumorgewebe werden häufig Haemorrhagien und degenerative Veränderungen gefunden (Dahlin, 1978; Spjut et. al., 1971). Sie verändern die ursprüngliche Farbe des Tumors (Stout, 1943). Ewing (1921) hat Nekrosen vor allem in den zentralen Partien des Tumors beobachtet. Nekrotische Areale können mit Eiter verwechselt werden.

  Die Gewebeläsion, besonders die extraossäre Komponente ist - im Stadium des kortikalen Durchbruchs - weich, bröckelig, haemorrhagisch gekennzeichnet mit spongiösen und kleinen degenerativen Bereichen (Huvos, 1979). In einem späteren Sta-

dium ist ein Weichteilbefall fest und umgibt scharf abgegrenzt den befallenen Knochen. Die darüberliegende Haut kann ulceriert sein.

- Metastasen: Bei metastasierter Streuung des Ewing-Sarkoms sind die Lungen am häufigsten befallen. Die metastatischen Depots sind multipel, subpleural und intrapulmonal, können auch ohne weiteres von dem umgebenden pulmonalen Parenchym getrennt sein. Das Skelett und die Lymphknoten können ebenfalls von Metastasen betroffen sein (Lichtenstein and Jaffe, 1947; Marsden and Steward, 1964). Dahlin (1978) zieht einen multizentrischen Ursprung des Ewing-Sarkoms bei Knochenmetastasen in Betracht. Lymphknotenmetastasen treten in 20 % der Fälle auf.

- Histologie: James Ewing (1921, 1924, 1939) beschreibt die Zellen als klein und polygonal mit blassem Zytoplasma, einem kleinen hyperchromatischen Nucleus und einem schlecht abgegrenzten Zellrand. Er bemerkte auch die Tendenz der Zellen, sich in kompakten, breiten Lagen anzuordnen. In einigen Foci sind sie um große vasculäre Räume angeordnet, was dem Tumor das sogenannte "peritheliale Arrangement" verleiht.

  Foote et. al. (1941) beschreiben die Rosetten- oder Pseudorosettenformation als eine Besonderheit des Tumors. Dahlin (1978) gibt die Rosetten nur in einem sehr geringen Prozentsatz der Fälle an und hebt die Abgrenzung gegen das Neuroblastom hervor.

  Zytologische Untersuchungen von Salzer-Kuntschik (1972), Llombart-Bosch (1974, 1978), Mohoney und Alexander (1978) und Nascimento et. al. (1980) zeigen wenigstens zwei Zellpopulationen mit Übergangsformen. Eine konventionelle, typische, dunkle Form kann von einer grosszelligen oder atypischen Variante abgegrenzt werden. Einige Zellen zeigen einen großen, hellen, fein granulär strukturierten Nukleus, der teilweise von blassen, undeutlich begrenzten Zytoplasmasäumen umgeben ist. Andere Zellen zeigen kleinere,

dunklere, ebenfalls fein granulär strukturierte Kerne, die von sehr schmalen, deutlicher begrenzten Zytoplasmasäumen umgeben werden.

Abweichungen von dem typischen Zellbild bestehen aus Abschnitten mit spindelförmiger Differenzierung.

In einer Studie über die Morphologie und Ultrastruktur des Ewing-Sarkoms an 13 Fällen beschrieben Llombart-Bosch (1974) drei grundsätzliche Zelltypen (I - III), die sich eigentlich nur in ihrem Reifungsgrad unterscheiden.

Spezialfärbungen sind manchmal hilfreich, um einige Besonderheiten des Ewing-Sarkoms hervorzuheben.

- Silber-Retikulin-Färbung: Die Silber-Retikulin-Färbung beim Ewing-Sarkom demonstriert, daß die Retikulinfasern Bereiche um Blutgefäße herum eingrenzen, daß sie Septen und Bereiche um Zelltrauben herum bilden können, jedoch vollständig um einzelne Tumorzellen herum fehlen (Salzer-Kuntschik, 1971).

- PAS: Das Ewing-Sarkom enthält oft Glykogengranula. Diese können durch die "Periodic - Acid - Schiff - Färbung" (PAS) demonstriert werden.

  Schajowicz nahm 1959 speziellen Bezug zur histochemischen Demonstration des Glykogens als Hilfe zur Differentialdiagnose. Er wies auf die Anwendung von geeigneten Fixierungs- und Färbemethoden wie formalinfixierte Gewebeproben, luftgetrocknete Präparationen und die PAS - Färbung hin, um einheitliche Resultate zu erzielen. Wichtig hervorzuheben ist die Sensitivität der PAS - positiven Glykogengranula in dem Zytoplasma gegenüber der Diastase - Verdauung.

  Salzer-Kuntschik (1976) hebt in einer detailierten, retrospektiven Studie über das zytologische und zytochemische Verhalten der primären malignen Knochentumoren hervor, die positive Glykogenreaktion nicht als Basiskriterium für die

Klassifizierung solcher Tumoren wie das Ewing-Sarkom zu betrachten, denn auch beim Neuroblastom sind Glykogengranula nachgewiesen worden (Price, 1973; Triche and Ross, 1978).

Eine negative Glykogenreaktion ist in etwa 5 - 10 % der Fälle auch bei wiederholten histochemischen Untersuchungen nachgewiesen worden (Huvos, 1979).

- Peroxidase: Die Studien von Salzer-Kuntschik (1976) zeigen keine einheitliche Peroxidase-Aktivität der Gewebeläsion.

- Esterase: Die verschiedenen Esterase-Typen mit und ohne Natriumfluorid und alkalischer Phosphatase-Reaktion lieferte an 18 untersuchten Fällen keine einheitlichen zytochemischen Ergebnisse (Salzer-Kuntschik, 1976).

Histogenese

Es gab lange Zeit Dispute über die Histogenese des Ewing-Sarkoms. Vielfach wurde seine Eigenständigkeit überhaupt angezweifelt, da es manchmal nicht genau von Knochenmetastasen eines Neuroblastoms oder einem primären Knochenbefall des Non - Hodgkin - Lymphoms abzugrenzen ist. Das Ewing-Sarkom gehört zu den rundzelligen, wenig differenzierten Knochentumoren. Die Herkunft der Tumorzellen ist auch heute noch nicht genau bekannt, am ehesten entstammt sie wohl dem bindegewebigen Knochenmarksgerüst (Huvos, 1979).

James Ewing (1924) glaubte, der Tumor leite sich möglicherweise vom perivaskulären Endothel ab. Er stimmte nicht mit der Ansicht von Oberling (1928), Oberling und Raileanu (1932) überein, der Tumor entstehe aus dem retikuloendothelialen System.

Foote und Anderson hingegen bestätigten 1941 Ewings These, daß der Ursprung des Tumors vaskuläres Endothel sei, im

Gegensatz zu Lichtenstein und Jaffe, die 1947 mit Oberling (1928) konform waren.

Geschickter und Maseritz (1939) glaubten an eine primitive mesenchymale Zelle als Ursprung.

Kadin und Bensch berichteten 1971 über ein typisches Ewing-Sarkom, daß in einer Gewebekultur gewachsen war. Sie erhoben Befunde, die vermuten lassen, das Ewing-Sarkom sei ein Neoplasma von myeloischem Ursprung mit einer Wachstumsart und Verbreitung analog den myeloischen Plasmazellen.

Nesbit (1976) glaubte an die Abstammung von unreifen Retikulumzellen.

Takahashis Befunde (1976) weisen auf das Ewing-Sarkom als ein hochmalignes Neoplasma hin, welches sich aus einer Übergangszelle von Perizyten zu vaskulären glatten Muskelzellen in dem Knochenmark ableitet.

Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch sind in jedem Fall neben der Osteomyelitis, das Non-Hodgkin-Lymphom, das metastasierte Neuroblastom oder das embryonale Rhabdomyosarkom des Knochens zu berücksichtigen (siehe Tabelle II).

Die wichtigste Differentialdiagnose des Ewing-Sarkoms ist die Osteomyelitis. Vorzugslokalisation ist die Metaphyse langer Röhrenknochen, wo Spontan- oder Druckschmerz auftritt. Wie Nance et. al. (1967) beschreiben, sind beide Erkrankungen von schnellem Wachstum.

Sowohl das Ewing-Sarkom als auch die Osteomyelitis zeigen häufig destruktive Knochenveränderungen. Das röntgenologische Bild eines Ewing-Sarkoms und einer Osteomyelitis kann daher täuschend ähnlich sein.

Das Ewing-Sarkom tritt vornehmlich im zweiten Lebensjahrzehnt auf; das Non-Hodgkin-Lymphom zeigt bei Kindern unter 10 Jahren keine besondere Altersprädilektion; das metastasierte Neuroblastom tritt jedoch gewöhnlich bei Kindern unter 5 Jahren auf.

Wie berichtet, ist das Ewing-Sarkom bei Schwarzen extrem selten. Weder das Non-Hodgkin-Lymphom noch das metastasierte Neuroblastom zeigt eine rassische Bevorzugung.

Das Non-Hodgkin-Lymphom befällt gewöhnlich die langen Röhrenknochen wie Femur und Tibia. Das metastasierte Neuroblastom tritt hauptsächlich mit multiplen Metastasen im Schädel auf, gewöhnlich ist auch die Orbita befallen.

Wie das Ewing-Sarkom kann auch das embryonale Rhabdomyosarkom - bei Knochenbefall - von einem ausgedehnten Weichteilbefall begleitet sein, während beim metastasierten Neuroblastom die genannte Weichteilausdehnung in dem Maße nicht vorliegt. Da alle Kleinzellsarkome das Knochenmark infiltrieren können, sollte zur exakten Diagnosestellung die Knochenmarksaspiration durch eine Biopsie ergänzt werden, da erst diese eine genaue Differenzierung erlaubt (Rosen, 1976-a).

Infiltriert das Ewing-Sarkom das Knochenmark, so sieht man Fremdzellen, die meist als Tumorzellhaufen zusammenliegen, jedoch nicht die charakteristische Rosettenbildung wie beim Neuroblastom zeigen. Beim embryonalen Rhabdomyosarkom tritt eine Knochenmarksinfiltration erst in einem sehr viel späteren Stadium auf. Das Non-Hodgkin-Lymphom infiltriert das Knochenmark zunächst in Form einzelner Zellen, die sehr schnell zu einer diffusen Infiltration des Knochenmarks führen. Als histologische Unterscheidung zum Non-Hodgkin-Lymphom sollte man berücksichtigen: das Ewing-Sarkom ist ein vaskularisierter Tumor, die Nukleoli sind nicht so rund oder plump wie die des Non-Hodgkin-Lymphoms. Die zytoplasmatischen Ränder der Tumorzellen sind beim Ewing-Sarkom oft undeutlich

und erlauben somit eine Differenzierung vom Neuroblastom oder Non-Hodgkin-Lymphom (Remagen und Salzer-Kuntschik, 1981; Rosen, 1980). Das Non-Hodgkin-Lymphom kann Retikulinfasern aufweisen.

Die Zellen des Ewing-Sarkoms können PAS - positive Glykogengranula enthalten. Der Glykogennachweis ist jedoch nicht pathognomonisch für das Ewing-Sarkom (Triche and Ross, 1978). Price (1973) erbrachte den Nachweis von Glykogen auch für das Neuroblastom.

Bei Verdacht eines Neuroblastoms kann die Diagnose gewöhnlich durch eine biochemische Analyse der Katecholamine und deren Metabolite aus dem 24-Stunden-Sammelurin erstellt werden. Weil die Spezifität des Tests für die Urinsekretion der HMPG (3 - methoxy 4 - hydroxy-phenylethylene glycol), Vanillinmandelsäure (VMA), Homovanillinsäure (HVS) und der Metanephrine eine 80 %ige Sicherheit bedeutet, gibt dieser Test einen stichhaltigen Hinweis auf das Vorliegen eines Neuroblastoms. Für das Ewing-Sarkom konnte in der Literatur kein Nachweis für eine Katecholaminsekretion oder deren Metabolite erbracht werden (Nance et. al. (1967).

Extraskelettales Ewing-Sarkom (Weichteil Ewing-Sarkom)

Das extraskelettale Ewing-Sarkom unterscheidet sich durch folgende Merkmale von dem skelettalen Ewing-Sarkom (Meister and Gokel, 1978):

- es zeigt keine Knabenwendigkeit;
- das durchschnittliche Alter der Patienten mit extraskelettalem Ewing-Sarkom beträgt etwa 20 Jahre. Es tritt also ungefähr 10 Jahre später auf als das skelettale Ewing-Sarkom.
- Hauptlokalisation ist der Stamm, im Gegensatz zu dem skelettalen Ewing-Sarkom, wo die unteren Extremitäten primär betroffen sind.

Diese Ergebnisse stimmen überein mit denen von Angervall und Enzinger (1975).

Wigger et. al. (1977) weisen in ihrer Studie einerseits auf die Ähnlichkeit der ultrastrukturellen Charakteristika des extraskelettalen Tumors mit den Knochenbeispielen hin und andererseits heben sie die Unterschiede wie den relativen Glykogenmangel, die Unreife der Tumorzellen und die Abwesenheit von reifen Zellen hervor.

Das Auftreten eines extraskelettalen Ewing-Sarkoms ist niedriger als angenommen wurde (Rosen, 1980).

Wegen der Ähnlichkeit mit dem Rhabdomyosarkom sollte man nach einer lymphogenen Aussaat suchen, die für das Rhabdomyosarkom typisch, für das Ewing-Sarkom jedoch recht unwahrscheinlich ist. Weil auch das Rhabdomyosarkom Glykogengranula enthalten kann, sollte die Diagnose "extraskelettales Ewing-Sarkom" nicht allein auf einer PAS - Reaktion basieren, sondern ebenfalls auf anderen morphologischen Kriterien - wie schon diskutiert - beruhen.

4. Therapie

Die Behandlung des Ewing-Sarkoms besteht aus einer systemischen Chemotherapie und einer Lokaltherapie, die wegen der Radiosensibilität grundsätzlich operative und radiotherapeutische Alternativen bietet (Sauer, 1976).

Die Behandlungsergebnisse sind bis zur Einführung der systemischen Chemotherapie aufgrund der frühen Metastasierung und der Häufigkeit der diffusen ossären Dissemination sehr unbefriedigend gewesen (Huvos, 1979). Mehr als 2/3 der Ewing-Sarkom-Patienten weisen zur Zeit der Diagnosestellung asymptomatische und oft klinisch

inapparente Metastasen, gewöhnlich in der Lunge oder in den Knochen auf (Nesbit, 1976). Größere Kollektive, die Aussagen über den Behandlungserfolg machen können, umfassen als Therapie die chirurgische Intervention allein und - oder die Bestrahlung, die auf den Primärherd und auf die Lungen gerichtet ist.

Bethge (1955) errechnete in einer umfangreichen Analyse von 435 Fällen eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von durchschnittlich 8,5 %. Diese Studie beinhaltet auch die Daten von vor 1938.

Falk und Alpert (1967) kalkulierten eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 7,9 % auf der Basis von 944 Fällen, die sie aus der Literatur sammelten.

Der Vergleich von Überlebensdaten wird stark eingeengt durch die Tatsache, daß viele Studien keine definitiven histologischen Kriterien erfordern, nach denen die verschiedenen Autoren ihre Fälle auswählten.

Die Resultate von Phillips und Higinbotham (1967) sind etwas besser. Sie berichteten 1967 von 54 Patienten, die in der Zeit von 1949 - 1959 behandelt worden sind, eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 24 %. Die Therapie bestand aus einer Megavoltbestrahlung mit 3.500 - 4.000 Rad des gesamten betroffenen Knochens und des umgebenden Gewebes. Außerdem wurde die Bestrahlung ergänzt durch Nitrogen mustard (0,4 mg/kg Körpergewicht zu Bestrahlungsbeginn), Coley's Toxin (12 Injektionen während der Strahlentherapie) und Actinomycin - D (10 - 15 µg/kg Körpergewicht). Diese Medikamente wurden in verschiedenen Kombinationen verabreicht. Mit Actinomycin-D wurde nur ein Patient behandelt, 7 Patienten erhielten keine Chemotherapie.

Coley's Toxin enthält die Stoffwechselprodukte des Streptococcus erysipelatosus und Bacterium prodygiosum (Coley et. al., 1948). Seit 1891 hat W.B. Coley die Wirkung der

Stoffwechselprodukte dieser beiden Mikroben auf maligne Tumoren untersucht.

Pritchard et. al. (1975) erzielten in einer Analyse von 234 Patienten der Mayo-Klinik, die fünf Jahre oder länger überlebten und dort in der Zeit von 1912 bis 1968 behandelt wurden, ein Ergebnis von 16 %. Von den Patienten mit primärer Extremitätenläsion überlebten 44,7 % fünf Jahre von denen, die sich einer chirurgischen Behandlung (Amputation oder Resektion) unterzogen hatten, im Gegensatz dazu nur 13,1 % der Patienten, die sich keiner chirurgischen Behandlung unterzogen hatten. Die Orthovoltbestrahlung variierte von einer niedrigen Erythem-Dosis bis zu sehr hohen Dosen, die durch einen Linearbeschleuniger verabreicht wurden. (Die genauen Dosen sind nicht angegeben). In den früheren Serien wurde nur der Tumor bestrahlt, später der gesamte betroffene Knochen. Einige Patienten erhielten radioaktiven Phosphor und Coley's Toxin. Es bestand keine Beziehung zwischen der Überlebenszeit und den Medikamenten oder der Art der Bestrahlung.

Starke Kontroversen herrschten bezüglich eines chirurgischen Eingriffs und der Strahlentherapie. Boyer et. al. (1967) sind gegen eine Amputation, sie sehen darin eine nutzlose Verstümmelung. Sie fordern in allen Fällen die Supervoltbestrahlung zur lokalen Tumorkontrolle. Das Risiko eines Lokalrezidivs darf aber nicht eingegangen werden, denn "jeder Patient mit einem Lokalrezidiv ist ein toter Patient!" (Winkler: persönliche Mitteilung). In der Tat erspart die Strahlentherapie das Trauma einer Amputation, wenn die Patienten relativ schnell an den Metastasen sterben sollten. Einer der Hauptgründe gegen die Strahlentherapie ist die Gefahr des Lokalrezidivs bei ca. 1/5 - 1/3 aller Patienten.

Kotz (1977) erörtert die Problematik der Lokalrezidive beim Ewing-Sarkom. Von 33 bestrahlten Patienten entwickelten 7 ein Lokalrezidiv. Er fordert eine optimale

Therapiekombination mit Bestrahlung (3.800 - 6.000 Rad), Chemotherapie und Chirurgie, um die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs so gering wie möglich zu halten.

Macintosh et. al. (1975) vergleichen verschiedene Serien von Ewing-Sarkom-Patienten, deren Primärtumor bestrahlt wurde und die danach ein Lokalrezidiv entwickelten. Acht von 21 Patienten, deren Primärtumor in den langen Röhrenknochen lokalisiert war, entwickelten innerhalb von 3 (1 Patient) und 9 - 12 Monaten (7 Patienten) ein Lokalrezidiv. Die Strahlentherapie bestand aus Orthovolt- oder Megavoltbestrahlung mit einer Dosis von 3.240 - 5.600 Rad über unterschiedliche Zeiträume. Die Lokalrezidive wurden sehr schnell von Metastasen gefolgt. Die Überlebenszeit nach den Lokalrezidiven betrug im Durchschnitt 9 Monate.

Die Neigung zu Lokalrezidiven beim Ewing-Sarkom konnte etwas reduziert werden durch Erhöhung der Strahlendosis über 5.000 Rad und eine Fraktionierung in 25 Einzeldosen über eine Periode von 5 Wochen (Chabora et. al., 1976). Mit dieser erhöhten Strahlendosis ist jedoch eine erhöhte Morbidität verbunden. Tefft et. al. (1976) erörtern sowohl die akuten Bestrahlungseffekte wie Erythem (8 Patienten), Desquamation (2) und Infektion (1) als auch die späten Effekte wie Fibrosen (4), pathologische Fraktur (3), Oesteolysen (2), Ödeme (2), Ankylosen (1) und Ostitis (1), bezogen auf 15 Patienten. Die späten Effekte traten innerhalb von 11 - 55 Monaten auf. Bei der Strahlentherapie wurden 1.000 - 4.200 Rad in der Zeit von 6 - 26 Tagen verabreicht.

In einer retrospektiven Studie analysierten Lewis et. al. (1977) an 55 Ewing-Sarkom-Patienten des Memorial-Hospitals in New York die Langzeitmorbidität nach zwei oder mehr Jahren. Die durch die Bestrahlung ausgelösten Komplikationen waren außer den oben genannten eine schwere haemorrhagische Cystitis und Proktitis bei einer Beckenläsion. Außerdem entwickelte sich bei 2 Patienten, die bestrahlt wurden, nach 7 und 9 Jahren ein sekundäres osteogenes

Sarkom, wahrscheinlich Folge der Bestrahlung.

Die Späteffekte der Strahlentherapie, besonders das strahleninduzierte Knochensarkom, können eventuell verhindert werden durch eine gezieltere Anwendung der Bestrahlung zusammen mit einer wirkungsvollen Chemotherapie (Huvos, 1979).

Lewis et. al. (1977) stellten ebenfalls fest, daß von den bestrahlten Patienten sowohl das Alter des Patienten als auch die Lokalisation des Tumors definitiv die akuten und späten Effekte, die mit der Strahlung assoziiert waren, beeinflußte. Bei Kindern unter 12 Jahren war der hervorstechende Effekt die schwere Wachstumsbeeinträchtigung aufgrund der Bestrahlung des epiphysealen Areals. Bei Kindern und Erwachsenen spielt der Sitz des Tumors eine große Rolle. Auf ihrer Studie basierend haben sie folgende Vorschläge für die Therapie eines Primärtumors ausgearbeitet:

- Eine Indikation für eine Strahlentherapie besteht bei einer Tumorlokalisation in der oberen Extremität bei Patienten gleich welchen Alters.
- Bei einer Tumorlokalisation in der unteren Extremität ist - bei älteren Kindern und Erwachsenen - die Bestrahlung die Therapie der Wahl.
- Ein ablativer chirurgischer Eingriff wird gefordert für noch wachsende Kinder mit einer Gliedmaßenläsion und für jene Patienten, deren Tumor im Fuß oder in dem distalen Fibulaende lokalisiert ist. Tritt eine pathologische Fraktur eines gewichttragenden Knochens ein, so ist das ebenfalls eine Indikation für einen großen chirurgischen Eingriff.

Von einer Möglichkeit, die Mikrometastasen anzugehen, haben Milburn et. al. (1968) Gebrauch gemacht, indem sie eine Ganzkörperbestrahlung durchgeführt haben. Die meisten

Autoren geben jedoch einer Chemotherapie den Vorzug, weil sie in den Nebenwirkungen leichter zu steuern ist. Alle Autoren führten initial eine hochdosierte Megavolttherapie durch. Auch Jenkin et. al. (1975) führten eine Ganzkörperbestrahlung mit 300 Rad durch, sie ist jedoch wegen ihrer erheblichen Therapiemorbidität aus heutiger Sicht obsolet (Winkler und Landbeck, 1977).

Am metastasierenden Ewing-Sarkom gelang zunächst der Nachweis, daß eine ganze Reihe von Zytostatika gut wirksam und Remissionsraten um 50 % erreichbar sind (Tabelle III; Rosen et. al., 1974; Winkler und Landbeck, 1977). Der Erfolg erwuchs nicht nur aus einer Unterdrückung der Manifestation vorbestehender okkulter Metastasen, sondern auffälligerweise auch aus einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle. Dies geht sehr klar aus den Ergebnissen von Fernandez und seinen Mitarbeitern hervor (1974). Sie vergleichen in einer retrospektiven Analyse das Auftreten von Lokalrezidiven in Korrelation zu den verabreichten Strahlendosen. In Serie I wurde lokal bestrahlt mit Dosen von 4.000 bis 6.000 Rad. In Serie II ist die Strahlendosis auf 6.500 bis 7.000 Rad gesteigert worden. In der Serie III wurde die Strahlendosis wieder auf 6.000 Rad reduziert, dafür aber gleichzeitig eine systemische adjuvante Chemotherapie durchgeführt. Während unter reiner Strahlentherapie die lokale Rückfallquote nach drei Jahren bei etwa 50 % lag, verminderte sich bei reduzierter Strahlendosis unter adjuvanter Chemotherapie in einem vergleichbaren Zeitraum die lokale Rückfallquote auf etwa 10 %. Zu ähnlichen Resultaten kamen auch andere Autoren (Macintosh et. al., 1975; Pomeroy and Johnson, 1975-a).

4.1 Lokalbehandlung

Die Wahl der Lokalbehandlung stellt das eigentliche Problem eines Patienten mit Ewing-Sarkom dar. Strahlentherapie und Operation bieten sich alternativ an.

In jüngster Zeit gewinnt die chirurgische Behandlung größeres Gewicht bei der lokalen Tumorkontrolle (Jürgens et. al., 1980). Mit der Verbesserung der Überlebensrate durch die Chemotherapie kam die große Morbidität der hochdosierten Strahlenbehandlung zutage. Wird nur bestrahlt, muß mit einer Lokalrezidivrate von 20 - 25 % gerechnet werden (Rosen et. al., 1974). Hinzu kommt, daß das Ewing-Sarkom auch bei kleinen, noch nicht voll ausgewachsenen Kindern, vorkommt; Bestrahlung führt bei ihnen zu Wachstumsstörungen im betroffenen Knochen. Die chirurgische Resektion ist daher bei kleinen Kindern insbesondere dann angezeigt, wenn die unteren Extremitäten befallen sind, damit eine Bestrahlung der Wachstumsfuge in der Kniegegend vermieden wird. Die Chirurgie gewinnt auch an Bedeutung, wenn "entbehrbare Knochen" wie Fibula, Scapula oder Rippen befallen sind. Beim Unterarm muß man in Einzelfällen erwägen, wie die neurologischen Ausfälle nach Resektion sein werden. Die Strahlenbehandlung behält jedoch ihre entscheidende Rolle beim Befall der oberen Extremitäten, beim Befall von Schädelknochen oder Wirbelkörpern und beim Befall der unteren Extremitäten bei ausgewachsenen Patienten.

Beckentumoren stellen ein besonderes Problem in der Wahl der Lokaltherapie dar. In allen Studien haben Patienten mit Ewing-Sarkomen im Beckenbereich eine schlechtere Prognose als andere Lokalisationen (Perez et. al., 1977; Razek et. al., 1980; Rosen et al., in press-a). Die adäquate Strahlendosis hat wegen der Nachbarschaft sehr empfindlicher Organe entsprechende Morbiditätsfolgen. Eine Resektion bleibt nicht immer ohne Einschränkung der Mobilität. Dennoch gibt es Daten, daß operierte Patienten in etwas größerer Zahl überleben als bestrahlte (Pritchard et. al., 1975).

Über die Höhe der zu verabreichenden Strahlendosis herrschen unterschiedliche Auffassungen (Sauer, 1976). Das Komittee für Knochentumoren in den Niederlanden empfiehlt 5.000 Rad (Ronnen, 1969), Hustu, Pinkel und Pratt (1972; St. Jude Children's Research Hospital, Memphis) verabreichen je nach

Sitz des Tumors und Alter des Patienten 5.000 - 6.500 Rad, Rosen et. al. (1974, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center New York) 6.000 - 7.000 Rad als Telekobalttherapie. Im Gegensatz dazu treten z.B. Phillips und Higinbotham (1967) dafür ein, eine Strahlendosis von 4.000 Rad nicht zu überschreiten, um eine Devitalisierung des Knochens zu vermeiden und die körpereigenen Repairmechanismen im Kampf gegen das Sarkom nicht auszuschalten.

Die Bestrahlung des gesamten Knochens wird insbesondere von Tefft et. al. (1977) empfohlen, um eine adäquate Kontrolle über Mikroextensionen im Intramedullärbereich zu gewährleisten.

Neben der Höhe der Strahlendosis ist die Feldgröße ein weiterer für die Bestrahlung erfolgbestimmender Faktor. Das Ewing-Sarkom erstreckt sich intramedullär weit über die röntgenologisch oder szintigraphisch faßbaren Veränderungen hinaus fort. Dies führte dazu, jeweils den gesamten tumortragenden Knochen zu bestrahlen, wobei durch eine schrumpfende Feldtechnik mit einem Kerngebiet hoher Strahlenbelastung und einem Randgebiet geringerer Dosis versucht wird, die Strahlenschäden möglichst gering zu halten (Suit, 1975; Tefft et. al., 1977). Auch werden an den Extremitäten zirkuläre Bestrahlungen mit der Gefahr eines distalen Lymphödems vermieden durch Aussparung eines Hautstreifens (Winkler und Landbeck, 1980).

Bei der Analyse der Intergroup-Ewing-Sarkom-Studie wurden die lokale Tumorkontrolle und rezidivfreie Überlebensrate beim Ewing-Sarkom in Abhängigkeit von der durchgeführten Bestrahlung verglichen (Perez et. al., 1977; Razek et. al., 1980). Die Strahlentherapie bestand aus einer Megavoltbestrahlung des gesamten betroffenen Knochens. Die Tumordosis von 4.500 - 5.500 Rad des gesamten Knochens wurde durch eine Boosterdosis von 1.000 Rad mit einem 5 cm breiten, klinisch tumorfreien, aber mitbestrahlten Randgebiet ergänzt. Kinder unter 5 Jahren wurden mit 4.500 Rad bestrahlt, Kinder von

5 - 15 Jahren mit 5.000 Rad und Kinder über 15 Jahre mit 5.500 Rad. Die tägliche Fraktion betrug 200 Rad, die an 5 Tagen pro Woche verabreicht wurde.

Die Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied in der lokalen Kontrolle im Dosisbereich zwischen 4.500 und 5.500 Rad. Von den 193 Patienten betrug die lokale Tumorkontrolle 92 %, die eine gesamte Knochenbestrahlung erhalten hatten oder ein mindestens 5 cm breites mitbestrahltes Randgebiet der betroffenen Läsion. Die lokale Kontrollrate verminderte sich auf 79 % bei den Läsionen, deren mitbestrahltes Randgebiet weniger als 5 cm betrug. Außerordentlich gut war die Kontrolle bei Tumorlokalisationen des Schädels oder der Wirbelsäule (100 %) und der distalen Knochen (Fibula 96 %, Tibia 91 %). Die Ergebnisse der lokalen Tumorkontrolle des Beckens (84 %) und des Humerus (79 %) waren weniger gut. Die mittlere Überlebenszeit betrug 172 Wochen.

Durch die Bestrahlung resultieren klinisch eine lokale Geschwulstverkleinerung, Rückgang der Schmerzen und Normalisierung der Temperatur (Haass et. al., 1970). Röntgenologisch zeigt sich eine Rekalzifizierung und eine Auflösung der Spikulae. Diese Erscheinungen sind nach Uehlinger (1948) ein Hinweis auf die Zerstörung des Tumors.

4.2 Chemotherapie

Monotherapie-Studien

Das Ansprechen des Ewing-Sarkoms auf alkylierende Zytostatika ist seit längerem bekannt (Seeber et. al., 1974). Unter den Alkylantien haben sich Cyclophosphamid, Stickstoff-Lost und Chlorambucil als wirksam erwiesen. Die größten Erfahrungen liegen mit Cyclophosphamid vor, z.B. in einer Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht wöchentlich (Samuels and Howe, 1967).

BCNU (1,3-Bis (chloraethyl)-nitrosoharnstoff) ist auch zu den alkylierenden Substanzen zu rechnen, weist mit diesen jedoch keine Kreuzresistenz auf. Während Sutow und Mitarbeiter (1968) bei 5 Patienten keinen Therapieerfolg sahen, berichteten Palma und Mitarbeiter (1972) über eine Vollremission und 4 Teilremissionen nach BCNU-Monotherapie.

Andere wirksame Substanzen sind Vincristin, das nur selten in Form einer Monotherapie angewandt wurde, Dactinomycin, Methotrexat sowie 5-Fluoruracil, Mithramycin und Adriamycin (Seeber et. al., 1974). Senyszen und Mitarbeiter (1970) berichteten über drei partielle Remissionen bei 5 Patienten während relativ kurzzeitiger Dactinomycin-Therapie. Alle Patienten waren resistent gegen die Kombination von Cyclophosphamid und Vincristin gewesen. Methotrexat wurde von Marsa und Johnson (1971) intrathekal bei neoplastischer Meningiosis erfolgreich angewandt.

5-Fluoruracil erbrachte bei drei von fünf Patienten eine Tumorregression (Livingston and Carter, 1970).

Mithramycin, ein Produkt aus Streptomyces tanashiensis, ist eine sehr toxische Substanz. Zwar berichten Kofman und Mitarbeiter (1973) über 2 sehr gute Erfolge unter 5 Fällen von Ewing-Sarkom, jedoch ist das Medikament wegen der erheblichen Nebenwirkungen wenig verbreitet (Seeber et. al., 1974).

Adriamycin ist ein zytostatisch wirksames Antibiotikum aus der Anthracyclinreihe, dessen gute Wirksamkeit bei einer Reihe von Sarkomen und Karzinomen bewiesen ist. Es wird durch den Pilz Streptomyces peuceticus produziert und stellt ein 14-hydroxyliertes Derivat des Daunomycins dar. Sein molekularer Wirkungsmechanismus besteht im Eingreifen an der Desoxyribonukleinsäure, wodurch Nukleinsäuresynthese und Zellteilung gehemmt werden. Der therapeutische Index von Adriamycin ist höher als der des Daunomycins (Di Marco et. al., 1969). Toxische Nebenwirkungen bestehen vor allem in

Alopezie, Übelkeit, Erbrechen, lokaler Phlebitis und kardialer Myopathie, letztere fast ausschließlich bei Patienten, die mehr als 550 mg/m² erhielten. Myelosuppression mit überwiegender Granulozytopenie wird etwa 2 Wochen nach einer Einzelinjektion manifest. Die renale Exkretion ist minimal, die Hauptausscheidung erfolgt durch die Leber, weshalb insbesondere bei obstruktiven Lebererkrankungen mit einer erhöhten Toxizität zu rechnen ist. In diesen Fällen wird eine entsprechende Dosisreduktion erforderlich. Eine extravasale Applikation verursacht Nekrosen.

Über klinische Erfahrungen mit Adriamycin bei Ewing-Sarkomen berichteten verschiedene Autorengruppen unabhängig voneinander (Bonadonna, 1971; Oldham and Pomeroy, 1972; Tan et. al., 1971). Insgesamt wurden von diesen Untersuchern 37 Patienten behandelt. Die Remissionsrate lag bei etwa 50 % (20 Patienten). Einige Vollremissionen sind beschrieben.

Tabelle III nach Rosen et. al. (1974) zeigt die Ergebnisse einer Monotherapie beim metastasierenden Ewing-Sarkom. Der Nachweis gelang, daß eine ganze Reihe von Zytostatika gut wirksam und Remissionsraten um 50 % erreichbar sind.

Obwohl eine Antwort durch ein einzeln verabreichtes Zytostatikum beim metastasierenden Ewing-Sarkom zu erzielen war, erlagen die meisten Patienten doch den Metastasen. Eine Verbesserung der Langzeitergebnisse wurde deshalb nicht erreicht (Oldham and Pomeroy, 1972; Sutow, 1968).

Kombinierte Chemotherapie

Erst die Polychemotherapie unter besonderer Berücksichtigung des Adriamycins, das bei dieser Erkrankung allein eine Ansprechrate zwischen 35 und 50 % bewirkt, konnte die Ergebnisse der Langzeittherapie verbessern (Seeber et. al., 1979). Am deutlichsten war der Effekt der kombinierten Chemotherapie, wenn sie bei der klinisch noch nicht metastasierten

Erkrankung adjuvant verabreicht wurde. Mehrere klinische Serien weisen darauf hin, daß die Fünf-Jahres-Überlebensrate von 10 % auf etwa 50 % gesteigert werden kann (Johnson and Pomeroy, 1975; Rosen et. al., 1978-a).

Phillips und Higinbotham berichteten 1967 von einer Fünf-Jahres-Überlebenszeit von 25 % bei Patienten mit Ewing-Sarkom des Memorial Hospitals in New York, die eine Megavoltbestrahlung und Nitrogen mustard und Coley's Toxin erhielten. Ein Patient, von dem in dieser Serie berichtet wurde, war der Sohn eines Radiologen, der auf einer Therapie seines Sohnes mit Dactinomycin bestand. Die erste beschriebene Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie des Ewing-Sarkoms bestand aus Dactinomycin, Nitrogen mustard und/oder Coley's Toxin.

Das Konzept einer adjuvanten Chemotherapie wurde zunächst in den späten sechziger und frühen siebziger Jahren durch den Erfolg bei der akuten lymphoblastischen Leukämie bei Kindern veröffentlicht. Die Tatsache, daß sogar nach einer Amputation 90 % der Patienten disseminierte Metastasen entwickelten, spricht dafür, daß diese Metastasen schon vor der Lokaltherapie des Primärtumors angelegt sind. Aus diesem Grunde ist es sinnvoll, eine systemische Therapie mit Medikamenten einzusetzen, denengegenüber der Tumor sensibel ist. Es gilt, die metastasierten Mikrofoci auszumerzen, bevor sie sich zu makroskopischen Metastasen entwickeln. Das Ansprechen des Tumors auf Zytostatika hatte die Monotherapie gezeigt. Die Tatsache, daß die meisten Patienten den Metastasen erlagen, führte zu einer Erweiterung des Therapieplanes.

- Vincristin und Cyclophosphamid (VC): Bei einem Erfolgsvergleich der hier dargestellten Behandlungsserien entsteht der Eindruck etwa gleichwertiger Ergebnisse der Serien von Freeman und Mitarbeiter (1972) und Hustu und Mitarbeiter (1968). Auch sind die jeweils zugrundeliegenden Behandlungspläne recht ähnlich: Freeman und Mitarbeiter setzen aus-

schließlich Cyclophosphamid (300 mg/m²/Woche) in intermittierenden Serien von 6 Wochen Dauer und jeweils anschließender 6-wöchiger Pause ein. Hustu gab anfänglich Cyclophosphamid (in gleicher Dosis) im wöchentlichen Wechsel mit Vincristin (1,5 mg/m²), in späteren Jahren beide Zytostatika 7 - 14-tägig simultan.

Der Behandlungsplan von Fernandez und Mitarbeiter (Tabelle IV, 1974) enthält ebenfalls nur Vincristin und Cyclophosphamid. Hier werden jedoch nach 4-wöchiger Initialtherapie Behandlungsblöcke von 7 - 10 Tagen mit Therapiepausen von jeweils 6 - 7 Wochen Dauer durchgeführt. Die kumulative Cyclophosphamid-Dosis liegt bei diesem Regime zwar höher als bei den beiden vorangenannten Verfahren, der Erfolg erscheint jedoch eher geringer, sodaß dieses Konzept weniger günstig sein mag (Winkler und Landbeck, 1977).

Freeman und Mitarbeiter (1972) behandelten in dieser Weise 9 Patienten. Die Therapie wurde 1 Jahr lang fortgesetzt. Vier dieser Patienten werden von ihnen als wahrscheinlich geheilt angesehen.

Hustu und Mitarbeiter (1968) behandelten 15 Patienten über 1 bis 2 Jahre. Bei allen 15 so behandelten Patienten entwickelte sich eine Vollremission, 12 von ihnen sind zwischen 4 und 91 Monaten nach Diagnosestellung noch am Leben, 10 (66 %) davon waren ununterbrochen frei von Metastasen. Da die meisten Metastasen innerhalb von 12 bis 18 Monaten nach Diagnosestellung auftreten, hält Sauer (1976) eine Therapiedauer von 2 Jahren für angemessen.

- Vincristin, Actinomycin-D, Cyclophosphamid (VAC): Ein weiterer deutlicher Erfolgszuwachs zeichnet sich dann bei Anwendung eines Polychemotherapie-Programms ab, wie es Jaffe und Mitarbeiter (1976), Johnson und Mitarbeiter (1972) und Pomeroy und Mitarbeiter (1975-b) angewandt haben. Das Behandlungsschema ist in Tabelle V dargestellt. Es besteht

aus wöchentlichen Vincristin-Gaben (2 mg/m²), die über 12 Wochen und - soweit toleriert - auch länger gegeben werden, sowie zusätzlich aus Actinomycin-D (320 µg/m²/Tag) und Cyclophosphamid (300 mg/m²/Tag), die beide gleichzeitig über 7 Tage verabfolgt werden. Nach weiteren 5 Wochen folgt eine Cyclophosphamid-Behandlung über 10 Tage (300 mg/m²/Tag), der sich wiederum eine kombinierte Behandlungsphase mit Actinomycin-D und Cyclophosphamid nach 5-wöchiger Pause anschließt. Bestechend an dem Programm sind die langen Erholungspausen zwischen den intensiven Behandlungsphasen. Andererseits scheint die tägliche Anwendung von Cyclophosphamid in dieser Dosis über jeweils 7 bzw. 10 Tage mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer haemorrhagischen Zystitis verbunden zu sein. Das Cyclophosphamid mußte deshalb bei drei von insgesamt 14 Patienten nach 8 bzw. 18 Monaten abgesetzt werden. Das Therapieergebnis sieht folgendermaßen aus (Tabelle VI):

Von den 9 Patienten ohne sichtbare Metastasen bei der Diagnose starben 2 an der Entwicklung von pulmonalen Metastasen; die restlichen 7 Patienten waren nach Beendigung der Therapie beschwerdefrei für eine Periode von 4 Monaten bis 4 1/2 Jahren. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu einer Überlebensrate von 27 % bei Patienten mit Monotherapie. Fünf andere Patienten wiesen schon bei der Diagnosestellung Metastasen auf: VAC-Chemotherapie erreichte in drei Fällen eine komplette Remission der pulmonalen Metastasen, über 9, 9+ bzw. 24+ Monate. Diese Daten deuten auf das Potential für eine verlängerte Kontrolle und ein Ansteigen der Heilungsrate mit dieser Therapie hin.

Pomeroy und Johnson (1975-a, 1975-b) behandelten ihre Patienten mit einem alternierenden Regime aus Adriamycin (75 mg/m²) in 3- bis 4-wöchentlichem Wechsel mit einer Kombination aus Vincristin (0,04 mg/kg Körpergewicht) und Cyclophosphamid (40 mg/kg Körpergewicht) (Tabelle VII). Das Programm enthält zusätzlich eine "prophylaktische ZNS-Therapie", wie sie von der Behandlung der akuten lymphoblastischen

Leukämie des Kindes bekannt ist. Diese Maßnahme wird von den Autoren auf die Erfahrung zurückgeführt, daß zuvor 6 ihrer 36 Patienten einen manifesten ZNS-Befall entwickelten. Auch Mehta und Hendrickson (1974) berichten von 15 ZNS-Erkrankungen bei 27 Patienten mit Ewing-Sarkomen in der Zeit von 1960 bis 1972, die Anzeichen von Schädelmetastasen zeigten. Marsa und Johnson (1971) berichteten über zwei Ewing-Sarkom-Patienten mit Schädelmetastasen. Die "prophylaktische ZNS-Therapie" bestand aus einer intrathekalen Methotrexatgabe (10 - 15 mg) und einer Schädelbestrahlung (2.000 Rad in 2 Wochen). Da die Medikamente in der Regel nicht die Blut-Hirn-Schranke überschreiten, empfehlen die zuvor genannten Autoren die intrathekale Methotrexatgabe und außerdem die Schädelbestrahlung. Dagegen konnten Rosen und Mitarbeiter (1976-b) in einer retrospektiven Untersuchung an keinem von über 25 Patienten bei routinemäßigen Liquor-Untersuchungen Tumorzellen feststellen. Ein gleichermaßen negatives Resultat erbrachte die retrospektive Untersuchung von weiteren 20 Patienten mit tumorbedingter Rückenmarkskompression. In Übereinstimmung damit konnten Macintosh und Mitarbeiter (1975) nur an 2 von 47 Patienten cerebrale Metastasen nachweisen, und diese waren verbunden mit entsprechenden Metastasen in der Schädelkalotte. Damit ist der Sinn einer so eingreifenden Maßnahme wie ZNS-Bestrahlung und intrathekaler Methotrexat-Applikationen zu bezweifeln. Es eröffnet sich vielmehr die Frage, inwieweit es sich bei den geschilderten Fällen wirklich um primär cerebrale Manifestationen gehandelt hat und nicht um eine sekundäre Ausbreitung von einem Knochenherd. Offen scheint auch die Frage, ob die zugrundeliegenden Tumore wirklich Ewing-Sarkome waren. Histologische Abgrenzungsprobleme bestehen insbesondere gegenüber dem Rhabdomyosarkom, Neuroblastom und malignen Non-Hodgkin-Lymphomen, von denen letztere häufig auch einen ZNS-Befall hervorrufen können (Winkler und Landbeck, 1977).

Johnson und Pomeroy (1972) erzielen bei ihrer Therapie, bestehend aus Cyclophosphamid, Vincristin und Actinomycin-D, durchgeführt an 11 Patienten, ein Ergebnis, bei dem

10 Patienten (90 %) nach 3 bis 17 Monaten rezidiv- und metastasenfrei sind.

- Ergebnisse der Amerikanischen Intergroup Ewing-Sarkom-Studie (IESS): Im Mai 1973 gründeten Mitglieder der "Children's Cancer Study Group" (CCG), "Cancer and Leukemia Group B" (CALGB) und der "Southwest Oncology Group" (SWOG) die "Intergroup Ewing-Sarkom-Studie" (IESS), um die unterschiedlichen therapeutischen Möglichkeiten auszuwerten (Perez et. al., 1977). Ziele dieser Studie sind der Vergleich der Überlebenszeit und der Zeitpunkt des Auftretens von Rezidiven; die Effektivität einer lokalen Tumorkontrolle durch lokale Bestrahlung und verschiedene Medikamente; die Effektivität einer bilateralen pulmonalen Bestrahlung kombiniert mit Vincristin, Actinomycin-D und Cyclophosphamid (VAC) und außerdem die Bestimmung der Toxicität der kombinierten Chemotherapie und der Strahlentherapie. Tabelle VIII zeigt das Modell der Studie. Die Institutionen hatten die Wahl, die Patienten entweder den Regimen I und II (Gruppe 1) oder den Regimen II und III (Gruppe 2) zuzuordnen.

  Die Therapie von Regime I bestand aus einer Kombination von Vincristin, Actinomycin-D, Cyclophosphamid und Adriamycin (= VAC + Adria). Regime II erhielt Vincristin, Actinomycin-D und Cyclophosphamid (= VAC). Regime III erhielt ebenfalls VAC und zusätzlich eine bilaterale pulmonale Bestrahlung mit 150 Rad in fünf Fraktionen pro Woche über einen Zeitraum von 2 Wochen. Bei allen Patienten wurde der Primärtumor mit 4.500 bis 5.500 Rad in 5 bis 6 Wochen bestrahlt (siehe Lokalbehandlung).

  Im Januar 1977 zählten insgesamt 225 Patienten zu dieser Studie. 17 Patienten (7,1 %) mußten ausgeschlossen werden, weil die histologische Diagnose nicht bestätigt werden konnte oder weil initial Metastasen vorhanden waren. Weitere 12 Patienten (5 %) mußten wegen Mangel an adäquaten Daten ausgeschlossen werden. An 187 Patienten, die keine

Metastasen zur Zeit der Diagnosestellung aufwiesen, wurde die lokale Tumorkontrolle in Abhängigkeit von der Chemotherapie und Strahlentherapie (Strahlenfeld und -dosis) analysiert.

Die derzeitigen Resultate, nach einem Median von 24 bis 30 Monate Beobachtungszeit, zeigen eine lokale Tumorkontrolle von 87 %. Von den 187 Patienten entwickelten 25 (13,4 %) Lokalrezidive, davon waren 6 im Becken lokalisiert, 5 im Humerus, 5 im Femur, 3 in der Tibia, 1 in der Fibula, 1 in den Rippen, 1 im Kreuzbein, 1 in den metatarsalen Knochen und 2 in anderen Knochen. 22 der 25 Lokalrezidive (88 %) traten innerhalb von 24 Monaten (105 Wochen) seit Beginn der Behandlung auf. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Zeit des Auftretens von Lokalrezidiven für die verschiedenen anatomischen Lokalisationen der drei Behandlungsarten.

67 (35,8 %) der 187 Patienten haben Metastasen entwickelt, die hauptsächlich in der Lunge (37 Patienten) oder in anderen Knochen (34 Patienten) lokalisiert waren. Selten traten Metastasen im Weichteilgewebe (4 Patienten), im Schädel (1 Patient), im Rückenmark (2 Patienten) und in den Lymphknoten (2 Patienten) auf. Bei 15 Patienten waren die Metastasen mit Lokalrezidiven kombiniert.

Am häufigsten traten Lokalrezidive und Metastasen bei Patienten mit primärer Beckenläsion auf. 4 von 24 Patienten (16,6 %) mit einem Tumor im Hüftbein, 2 von 4 Patienten (50 %) mit einer Läsion im Schambein, keiner von 3 Patienten mit einer Lokalisation im Sitzbein und einer von 6 Patienten mit einem Primärtumor im Kreuzbein (16,6 %) zeigten Lokalrezidive.

5 (22,7 %) von 22 Patienten mit einem Primärtumor des Humerus entwickelten Lokalrezidive. Von 44 Patienten mit einer Femurläsion wiesen 5 (11,4 %) Lokalrezidive auf. Bei 3 (14,3 %) von 21 Patienten mit einer Tibialäsion traten Lokalrezidive auf.

In der Kombination Chemotherapie und Bestrahlung sehen Perez et. al. (1977) eine effektive Methode der lokalen Kontrolle des Ewing-Sarkoms. Eine weitere Analyse der IESS-Daten erfolgte 1980 über 193 Patienten mit lokalisiertem Ewing-Sarkom (Razek et. al., 1980). Die Therapie bestand aus den beschriebenen drei Behandlungsarten. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 83 Wochen, die derzeitige mittlere Überlebenszeit 172 Wochen. Eine lokale Tumorkontrolle wurde bei 70 (96 %) von 73 Patienten erzielt, die nach Therapie-Regime I behandelt wurden. Diese Ergebnisse waren etwas besser als die der Patienten nach Regime II, in der eine lokale Tumorkontrolle bei 55 (86 %) von 64 Patienten erzielt wurde und ebenso nach Regime III, in der die lokale Tumorkontrolle bei 48 (86 %) von 56 Patienten erreicht wurde. Obwohl der Unterschied statistisch nicht signifikant ist, zeigt der Therapiearm mit Adriamycin (Regime I) bessere Ergebnisse hinsichtlich der lokalen Kontrolle. Dies ist ein Hinweis für den radiosensibilisierenden Effekt der angewandten Chemotherapie.

Auch Gasparini (1977) beschreibt 6 Patienten mit klinisch lokalisiertem Ewing-Sarkom, die mit VAC + Adria behandelt wurden. 4 von den 6 Patienten waren nach einer Beobachtungszeit von 4 1/2 Jahren erkrankungsfrei.

- T_2-Chemotherapieprotokoll: Die bislang besten Resultate bei der Behandlung des Ewing-Sarkoms werden von Rosen und Mitarbeitern (1974) berichtet. Er startete 1970 ein adjuvantes Chemotherapieprotokoll (Tabelle IX) bei der Therapie des nicht metastasierten Ewing-Sarkoms, bestehend aus Vincristin, Actinomycin-D, Cyclophosphamid und Adriamycin (= VAC + Adria = T_2 - Protokoll). Mit diesen vier Medikamenten konnte eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 75 % erzielt werden (Jürgens et. al., 1980). Bei 25 % der Patienten traten die Metastasen meist kurz nach Ende der Chemotherapie auf. Die Medikamente wurden in maximal tolerablen Dosen verabreicht und zwar jede zweite Woche, weil dies die minimale Zeit ist, die das Knochenmark zur

Regeneration benötigt (Rosen, 1980). Diese aggressive Chemotherapie war notwendig aufgrund früherer Erfahrungen bei Patienten mit metastasiertem Ewing-Sarkom, die gewöhnlich einen tödlichen Verlauf zeigten, trotz eines initialen temporären Ansprechens auf Chemotherapie. Sollte die Therapie erfolgreich sein, mußte sie in der Tat sehr aggressiv sein.

Dieses Behandlungsprotokoll wurde an 20 vorher unbehandelten Kindern mit primärem Ewing-Sarkom und an 8 Kindern ebenfalls mit primärem Ewing-Sarkom und Metastasen durchgeführt (Rosen et. al., 1978-a). Neben dem T_2-Protokoll wurde der Primärtumor bestrahlt (6.000 bis 7.000 Rad) oder chirurgisch behandelt. Die sehr intensive Anfangstherapie erforderte die Durchführung der Bestrahlung in zwei Etappen wegen schwerer lokaler Reaktionen.

Tatsächlich hatten von den vorher unbehandelten 20 Kindern, die nach dem T_2-Protokoll behandelt wurden, 15 Kinder keine Rezidivzeichen für 31+ bis 82+ Monate seit Therapiebeginn. Das fünf Jahre erkrankungsfreie Intervall betrug 75 % für diese Patientengruppe.

Die 8 Kinder, die schon bei der Diagnose Metastasen aufwiesen, zeigten eine komplette Antwort auf die T_2-Chemotherapie. Die vollständige Remission dauerte von 4 bis 58+ Monate. 7 von 8 Kindern entwickelten Rezidive. Untersuchungen an 2 Kindern, die rezidivierten, zeigten, daß sich die Rückfälle am Ende des zweiten Jahres der T_2-Chemotherapie ereigneten oder aber kurz nachdem die Chemotherapie gestoppt wurde.

Die Chemotherapie wurde von allen Patienten toleriert. Die EKG-Veränderungen, die bei 2 Patienten auftraten, bestanden aus leichten S-T und T-Wellenabnormalitäten. Beiden Patienten waren kumulative Adriamycindosen (720 mg/m², 905 mg/m²) verabreicht worden.

Weitere Studien bezüglich der Toxicität des Adriamycins zeigten, daß eine Dosis von 500 mg/m² lebensbedrohliche

Kardiomyopathien verursachen kann. Aus diesem Grunde wurde die weitere Anwendung des Adriamycins - gleich in welchem Protokoll - zu einer maximalen Gesamtdosis von 500 mg/m² limitiert (Rosen, 1980).

Die Effektivität der vier Medikamente - VAC + Adria - bei der Behandlung des Ewing-Sarkoms wird von verschiedenen Autoren bestätigt, besonders wird die Wichtigkeit des Adriamycins betont (Chan et. al., 1979; Pomeroy and Johnson, 1975; Rosen et. al., 1978-a; Tefft et. al., 1978).

Bei der Beurteilung der Ergebnisse des T_2-Protokolls muß man berücksichtigen, daß viele dieser Patienten eine höhere Adriamycindosis erhielten, als heute unter Kenntnis der Kardiotoxicität noch üblich ist. Da Adriamycin sicherlich die wichtigste Substanz in diesem Protokoll darstellt, werden sich die Ergebnisse mit verminderter Adriamycindosis sicher nicht replizieren lassen.

Gründe, die für eine Änderung des T_2-Protokolls sprachen, waren das Auftreten von Metastasen nach Therapieende. Die Behandlungsergebnisse bei Patienten, die schon zu Behandlungsbeginn Metastasen hatten, waren minimal. Die Notwendigkeit der Begrenzung von Adriamycin ging aus den beschriebenen Erfahrungen hervor. Die Konsequenz war ein noch aggressiveres Kombinations-Chemotherapie-Protokoll (Rosen et. al., in press-a).

- T_6-Induktionstherapie: Sinn dieser aggressiven Behandlung ist das frühe Ausmerzen von Mikrometastasen in der Lunge.

Bei dem T_6-Induktions-Chemotherapie-Protokoll werden mehrere Medikamente simultan verabreicht (Tabelle X; Rosen et. al., in press-a). Nach Abschluß einer intensiven Induktions-Chemotherapie wird eine Lokalbehandlung durchgeführt, die entweder aus chirurgischer Resektion oder aus Bestrahlung des betroffenen Knochens besteht. Patienten mit Lungenmetastasen erhalten zu diesem Zeitpunkt eine

Bestrahlung beider Lungen von 1.400 Rad in 100 Rad Einzelfraktionen. Die Chemotherapie wird dann mit einem Erhaltungsprotokoll fortgesetzt (T_2-Erhaltungsprotokoll: Tabelle XI). Die Medikamente werden in den aus der Tabelle hervorgehenden Dosen verabreicht. Die Protokollangaben sind übermaximale Dosierungen, die nach der individuellen Toleranz modifiziert werden müssen. Zwischen den einzelnen Zyklen treten die Patienten in 3 bis 4-wöchige Ruhephasen, in der die wöchentlichen klinischen Untersuchungen erfolgen. Zählen die Leukozyten mehr als 3.000 und die Thrombozyten mehr als 100.000 beginnt im Anschluß der Ruhephase ein weiterer Zyklus. Bei größerer Erniedrigung der Blutkörperchen ist evt. eine Dosisreduktion erforderlich. Rosen (1981) beschreibt Patienten, die bei einer Leukozytose (weniger als 1.000) eine 30 %ige Reduzierung der Cyclophosphamiddosis erhielten, die anderen Medikamente wurden weiter in der gegebenen Dosis verabreicht. Göbel et. al. (1980) vergleichen die zwei Kombinations-Chemotherapie-Protokolle (T_2, T_6) bezüglich der Toxizität auf das Knochenmark, der hochfieberhaften Episoden und den Bedarf an Blutderivaten. Die Knochenmarksdepression ist unter dem T_6-Protokoll stärker ausgeprägt als unter dem T_2-Protokoll. Bluttransfusionen sind unter dem T_6-Protokoll zwei- bis dreimal häufiger erforderlich. Die Zahl der fieberhaften Infektionen und die Sepsishäufigkeit ist jedoch nicht erhöht. Die Notwendigkeit der Überwachung der Patienten und eine zuverlässige supportive Behandlung erscheint ihnen dringend erforderlich: Die ständige Einsatzmöglichkeit von Erythrozytenkonzentraten und Thrombozytentransfusionen muß gewährleistet sein. Unter solchen Voraussetzungen wird das T_6-Protokoll von den meisten Patienten gut toleriert und scheint nach den jüngsten Ergebnissen von Rosen (1977; 1978-a; in press-a) die Prognose für die Patienten mit Ewing-Sarkom zu verbessern.

In dieser Weise wurden 28 Patienten mit primärem Ewing-Sarkom und 10 Patienten mit primären und metastasierten Ewing-Sarkom behandelt (Rosen et. al., in press-a). Von den 28 Patienten sind 23 (82 %) beschwerdefrei von 12+ bis 46+

Monate (Median 22+ Monate). Von den 10 Patienten mit primären und metastasierten Ewing-Sarkom sind 6 Patienten von 14+ bis 34+ Monate beschwerdefrei. Der Chemotherapieeffekt läßt sich durch Knochenszintigramme gut dokumentieren.

- T_9-Chemotherapie-Protokoll: Das T_9-Chemotherapie-Protokoll (Tabelle XII) ist lediglich eine Modifikation des T_6-Chemotherapie-Protokolls in der Art, daß der Fünf-Tagesverlauf der Kombinations-Chemotherapie auf 3 Tage gerafft ist, um die erforderlichen klinischen Visiten der Patienten zu reduzieren (Rosen et. al., 1981). Ebenso wurde das BCNU eliminiert, weil wegen lange anhaltender Thrombopenie oft mehrere Wochen abgewartet werden mußte und bei einigen Patienten in diesen Pausen erneutes Tumorwachstum beobachtet wurde. Außerdem wurde die T_2-Dauerbehandlung ersetzt durch eine fünfmalige Wiederholung des T_9-Protokolls und damit die Gesamtdauer der Chemotherapie von ca. 18 Monaten auf 10 Monate verkürzt.

  Im letzten Jahr wurde eine Pilotstudie nach dem T_9-Chemotherapie-Protokoll durchgeführt. Von den 9 Patienten mit metastasiertem Ewing-Sarkom sind 7 Patienten in kompletter Remission, 2 rezidivierten. Von 19 Patienten mit primärem Ewing-Sarkom sind 18 in kompletter Remission (Rosen et. al., 1981).

  Die Kombinations-Chemotherapie-Protokolle nach Rosen haben in den deutschen und österreichischen Kliniken eine sehr weite Verbreitung gefunden mit unterschiedlichem Erfolg.

5. Prognostische Faktoren

- Metastasen: Das Vorhandensein und das Ausmaß von Metastasen verschlechtern die Prognose zweifellos am stärksten (Glaubiger et. al., 1980).

- Lokalisation: Die Tumorlokalisation zeigt einen ungünstigen Verlauf in der folgenden Weise: Becken, Wirbelsäulen-, Rippen- oder Kiefertumoren haben die schlechteste Prognose. Proximale Lokalisationen, wie Femur und Humerus haben eine schlechtere Prognose als distale Lokalisationen wie Radius, Ulna, Tibia, Fibula und Fuß (Rosen et. al., in press-b).

  Eine Analyse der IESS zeigt folgende Ergebnisse: bei Patienten mit Beckenläsion betrug die Rezidivrate 60 % (28/47), bei Patienten mit proximalen Läsionen 47 % (37/79), bei Patienten mit distalen Läsionen 28 % (18/64) und bei Patienten mit anderen anatomischen Lokalisationen 20 % (8/41).

  Andere Studien zeigen ebenfalls eine Korrelation zwischen der Lokalisation des Primärtumors und der Prognose (Falk and Alpert, 1967; Phillips and Higinbothem, 1967; Pomeroy and Johnson, 1975-a). Pomeroy und Johnson (1975-c) stellen in ihrer Studie einen günstigeren Verlauf fest bei peripheren Lokalisationen (unterhalb des Knies und des Ellenbogens und der Mandibel) im Gegensatz zu Stammlokalisationen.

  Bei der Studie von Glaubiger (1980) weisen Patienten mit distaler Lokalisation des Primärtumors ebenfalls eine bessere Prognose auf.

- Alter und Geschlecht: Glass und Fraumeni (1970) berichten über einen Anstieg der Mortalität bei Jungen nach dem 15. Lebensjahr, dagegen bei Mädchen ein Absinken der Mortalität nach dem 15. Lebensjahr. Der Altersgipfel liegt bei Jungen zwischen 10 bis 14 Jahren, bei Mädchen hingegen zwischen 5 bis 9 Jahren. Diese Ergebnisse korrelieren mit denen von Pomeroy and Johnson (1975-c). Der frühere Altersgipfel wird in Zusammenhang mit dem früheren Einsetzen der Pubertät und dem Wachstumsschub gesehen.

Daß ältere Patienten eine bessere Prognose haben als jüngere kann von der IESS nicht bestätigt werden.

Glaubiger (1980) schreibt ebenfalls, daß das Alter der Patienten keinen signifikanten Einfluß auf die erkrankungsfreie Überlebenszeit ausübt.

Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen und zwar im Verhältnis 1,3 : 1 (Falk and Alpert, 1967; Glass and Fraumeni, 1970; Rosen, 1980). Die IESS gibt an, daß die Rezidivrate bei Mädchen signifikant geringer ist als bei Jungen ($p = 0,02$).

- Systemische Symptome: Patienten mit systemischen Symptomen (Gewichtsverlust, unerklärliche Anämie, Fieber) und einer kurzen Dauer zwischen dem Auftreten der Symptome und der Diagnose haben eine schlechtere Prognose als jene Patienten, die diese Charakteristika nicht aufweisen (Pomeroy and Johnson, 1975-c).

- LDH: Patienten mit einer erhöhten Serum-Lactat-Dehydrogenase haben ebenfalls eine schlechtere Prognose (Pomeroy and Johnson, 1975-c). Tumorzellen weisen eine hohe Glykolyserate auf, die zu einer erhöhten Lactatsynthese führt (Javadpour, 1980). Aus diesem Grunde gilt eine erhöhte LDH als unspezifischer Indikator für eine Tumorerkrankung.

  Glaubiger (1980) führte eine statistische Analyse an 117 Ewing-Sarkom-Patienten, die seit 1964 am National Cancer Institute mit einer Strahlen- und Chemotherapie behandelt wurden, durch. Unter anderem wurde der Einfluß der LDH auf die erkrankungsfreie Überlebenszeit untersucht. Patienten mit einem erhöhten LDH-Spiegel ($>$200 IU/ml) hatten eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten mit einem normalen LDH-Spiegel ($\leq$200 IU/ml). Nur 6 % der Patienten mit einem erhöhten LDH-Spiegel waren am Ende der Behandlung erkrankungsfrei.

In den Serien von Rosen besteht kein bedeutender Unterschied bei Patienten mit einem erhöhten oder normalen LDH-Spiegel und der erkrankungsfreien Überlebenszeit (Rosen et. al., 1981). Erhöhte LDH-Spiegel korrelieren mit der Masse des Primärtumors. Die Tendenz einer schlechteren Prognose bei Patienten mit einem erhöhten LDH-Spiegel steht wohl in Bezug zu der Tumormasse. Die LDH kann als Antwort auf eine Therapie als Tumorindikator von Wert sein.

Rosen (1981) stimmt nicht mit der Empfehlung von Glaubiger (1980) überein, Patienten mit einem normalen LDH-Spiegel und einem Primärtumor von geringer Masse mit einer weniger aggressiven Therapie zu behandeln, seit der Möglichkeit, eine erkrankungsfreie Überlebenszeit von 86 % durch eine aggressive Kombinations-Chemotherapie zu erzielen.

- Histologie: Die großzellige Variante des Ewing-Sarkoms wird von Nascimento (1980) mit einer schlechteren Prognose belegt.

6. Zweittumoren

In der Literatur berichten Li et. al. (1975) über das Auftreten von Zweittumoren u. a. bei Ewing-Sarkom-Patienten. Ein Patient mit einem primären Ewing-Sarkom der Rippe entwickelte nach 13 Jahren ein Adenokarzinom der Brust.

Ein anderer Patient mit einem Ewing-Sarkom der Fibula und schon vorhandenen Lungenmetastasen entwickelten nach 6 Jahren ein Rhabdomyosarkom der Brust.

Greene et. al. (1979) beschreiben ebenfalls 2 Patienten, die von 31 Langzeit-Überlebenden sekundäre Tumore entwickeln.

Ein Patient entwickelte nach einem Ewing-Sarkom der Mandibula nach 4 Jahren ein renales medulläres Neuroblastom und starb ein Jahr später. Ob das renale medulläre Neuroblastom in Bezug zu dem Ewing-Sarkom selbst oder der Therapie steht, ist unbekannt. Der andere Patient mit Ewing-Sarkom im Femur erlitt 5 Jahre nach Diagnosestellung eine pathologische Fraktur an dem früheren Tumorsitz, die durch ein Fibrosarkom bedingt war, der Patient verstarb an dem disseminierenden Tumor.

Ebenfalls wird auf das Risiko hingewiesen, daß sich strahleninduzierte Sarkome nach der primären Megavoltbestrahlung wegen eines Ewing-Sarkoms entwickeln können. Bei einer Beobachtung während 558, 530 PY - (Person-Year) Rad* trat ein strahleninduziertes Sarkom auf, ein Risiko von etwa 1,8 pro 1 Mill. PY-Rad. Das ist viermal weniger, als von Strong et. al. (1979) berichtet wird. Dieser Unterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant. Die Ergebnisse für das Risiko strahleninduzierter Sarkome von Greene et. al. (1979) stimmen mit denen von Li et. al. (1975) überein. Sie sind aber nicht vergleichbar, da Li et. al. (1975) nicht nur strahleninduzierte Sarkome des Primärtumors in ihren Untersuchungen einbeziehen, sondern auch das Auftreten von anderen Tumoren bei anderen Grundleiden.

Gefordert wird die niedrigste Strahlendosis, die mit dem Ausmerzen des lokalen Tumors vereinbar ist, um das Risiko eines radiogenen sekundären Malignoms möglichst gering zu halten.

Smithon (1978) beschreibt erstmals das Auftreten einer akuten myeloischen Leukämie (AML) bei einem 16-jährigen Jungen mit einem Ewing-Sarkom der Fibula. Die Diagnose AML wurde 16 Monate nach Beginn der gebräuchlichen Chemotherapie und Strahlentherapie gestellt.

* Eine zwar wenig gebräuchliche Einheit, jedoch keine Umrechnung möglich.

Der Autor empfiehlt routinemäßige Knochenmarksuntersuchungen während der Therapie, um präleukämische Veränderungen so früh als möglich feststellen zu können.

Rosen (1981) berichtet von einem 12-jährigen Jungen mit einem Ewing-Sarkom des Femurs, der 6 Monate nach Beendigung der T_6-Kombinations-Chemotherapie und Strahlentherapie (6.000 Rad) eine AML entwickelte. Morphologisch und klinisch liegt eine Ähnlichkeit mit Sekundär-AML bei Patienten mit Morbus-Hodgkin vor. Von 44 Patienten, die mehr als 2 Jahre beobachtet wurden, war dies die einzige sekundäre maligne Erkrankung (2,3 %).

Gründe für das Auftreten einer AML liegen in der Bestrahlung markproduzierender Knochen und in der Knochenmarksbeeinflussung durch Chemotherapie.

Auch bei einem in Düsseldorf behandelten Patienten mußte nach erfolgreicher Behandlung eines Becken-Ewing-Sarkoms eine AML diagnostiziert werden. Dieser Verlauf wird im Folgenden kasuistisch geschildert.

Kasuistik

Der Patient D.S., ein 10 Jahre alter Junge, klagte im Februar 77 erstmals über anhaltende Schmerzen in der linken Leiste, die 6 Wochen später zu einer stationären Aufnahme führten (Göbel et. al., 1979).

Bei der Aufnahme fand sich eine teigige druckschmerzhafte Schwellung, die sich vom Unterbauch, 3 cm unterhalb des Nabels beginnend, über die linke Leistenbeuge bis auf das obere Drittel der Adduktorengruppe des linken Oberschenkels erstreckte. Temperaturen bis 39°C, BSG 96/100 mm n.W., Leukozyten 14.000/mm³, LDH 403 mU/ml (normal bis 270 mU/ml).

Die histologische Untersuchung ergab ein Ewing-Sarkom.

Da eine primäre Resektion des Tumors unmöglich war, wurden lokal mit dem Tele-Kobalt-Gerät 3.300 Rad über ein 14 x 14 cm großes Feld eingestrahlt. Parallel erfolgte eine Chemotherapie nach dem T_6-Protokoll.

Da sich der Tumor nur wenig zurückgebildet hatte, wurden in der medikamentenfreien Zeit nochmals 2.580 Rad eingestrahlt und anschließend das T_6-Protokoll wiederholt, das ohne parallele Bestrahlung besser vertragen wurde. Im Sept. bestand dann eine deutliche Tumorregression, die primär verdrängte Harnblase zeigte sich im i.v. Pyelogramm wieder normal geformt und in regelrechter Position.

Am 14. 11. 77 konnte die Tumorresektion vorgenommen werden: Das Resektionspräparat enthielt 2/3 der Hüftgelenkspfanne, das Sitzbein, das Schambein, die Symphyse und 8 mm des Schambeins der Gegenseite. Die makroskopische Untersuchung ergab an keiner Stelle eine Durchtrennung der bindegewebigen Tumorkapsel. Die histologische Untersuchung (Frau Doz. Dr. Salzer-Kuntschik, Pathologisches Institut der Universität Wien) ergab nur nekrotisches Tumormaterial; an den knöchernen Resektionsstellen bestand kein Anhalt für intakte oder nekrotische Tumorzellen. Die Beckenübersicht nach der Operation zeigte eine gute Stellung des Femurkopfes in der Restpfanne.

Postoperativ kam es zu einer starken Beugekontraktur des linken Hüftgelenks, die in Narkose redressiert wurde, und zu einer Wundheilungsstörung, sodaß die adjuvante Chemotherapie erst wieder im Mai 78 aufgenommen werden konnte. Wegen des langen chemotherapiefreien Intervalls von 9 Monaten wurde noch einmal ein T_6-Zyklus verabreicht und die Chemotherapie nach dem T_2-Erhaltungsprotokoll fortgesetzt.

Die adjuvante Chemotherapie war im Juni 1979 beendet. Röntgenologisch und szintigraphisch bestand kein Anhalt für ein

Lokalrezidiv oder Metastasen. Als Folge der 2/3 Resektion der Gelenkpfanne und des Narbenzuges war es zu einer medialen Luxation des Femurkopfes gekommen, die den Patienten jedoch nicht wesentlich in seiner Gehfähigkeit beeinträchtigte. Nach Ende der Chemotherapie wurde der Patient weiter ambulant betreut. Monatliche Röntgen-Thoraxaufnahmen und 3-monatliche Knochenszintigramme und Beckenübersichtsaufnahmen ergaben keinen Anhalt für ein lokales Rezidiv oder Lungenmetastasen. Nach Beendigung der Chemotherapie kam es zu einer langsamen Erholung des Blutbildes. Auffallend war jedoch, daß sich die Thrombozyten nur sehr zögernd erholten, meist zwischen 40.000 und 90.000 /mm³ lagen.

Bei einer Routineuntersuchung am 3. 3. 1980 waren am ganzen Körper nadelkopfgroße petechiale Blutungen zu erkennen. Die Untersuchung des Blutbildes ergab folgende Werte: Hb 11,6; Hämatokrit 36 %, Erythrozyten 3,5 Mio./ml, MCV 100, Retikulozyten 4 %, Leukozyten 16.500/mm³. Im Ausstrich: 8 segmentkernige, 31 Lymphozyten, 3 Monozyten, 58 myelomonozytäre Blasten, Thrombozyten 10.000/mm³. Die Knochenmarkspunktion ergab morphologisch das Bild einer akuten myelomonozytären Leukämie.

Die zytochemischen Untersuchungen der Kinderklinik der Universität Münster ergaben folgendes Bild: PAS-Reaktion in 100 % feingranulär teilweise diffus positiv, saure Phosphatase in 100 % diffus positiv, Peroxydase in etwa 1 % der Blasten schwach positiv, die überwiegende Mehrzahl negativ. Die Esterase-Reaktion ist in 100 % der Blasten schwach deutlich diffus positiv, diese Reaktion ist hemmbar durch Natriumfluorid.

Es wurde eine Behandlung eingeleitet nach der AML-Therapiestudie BFM 1978, bei der in der Initialphase folgende Medikamente zur Anwendung kamen: Prednison, Vincristin, Cytosinarabinosid, Thioguanin, Cyclophosphamid und Adriamycin (Scheer et. al., 1979). Es kam zwar zu einem Abfall der initial erhöhten Leukozytenzahl auf Werte unter 1000/mm³, jedoch

waren weiterhin Blasten im peripheren Ausstrich nachweisbar. Deshalb wurde nach 4 Wochen zusätzlich das Podophyllinderivat VP- 16-213 in die Behandlung eingeführt. Die Leukozytenzahlen fielen bis auf Werte unter 200/mm³ ab, jedoch waren auch jetzt noch Blasten peripher nachweisbar. Während der langfristigen Leukopenie kam es zu septischen Fieberschüben, die zwar durch supportive Behandlung - Breitband-Antibiotika und Leukozyten-Konzentrate - temporär beherrschbar waren, jedoch bei ausbleibender Erholung normaler Markelemente schließlich zum Tode des Patienten am 28. 4. 80 führten, als Folge einer nicht beherrschbaren Sepsis.

Die Autopsie zeigte Reste leukämischer Infiltrate in der Milz (Schmitt-Gräff et. al., in press). Anhalt für ein Lokalrezidiv oder Metastasen des Ewing-Sarkoms fanden sich nicht.

7. Die Cooperative Ewing-Sarkom-Studie - CESS 81 - der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie (GPO):

Mit der geplanten kooperativen Studie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie zur Behandlung des Ewing-Sarkoms - CESS 81 - soll die Prognose für Patienten mit Ewing-Sarkom verbessert werden.

Grundlage für das Studienkonzept bildete die kritische Analyse laufender Therapieprotokolle (Pomeroy and Johnson, 1975-a; Rosen et. al., 1974; 1978-a; in press-a), insbesondere der Amerikanischen multizentrischen Intergroup Ewing-Sarkom-Studie (Perez et. al., 1977; Razek et. al., 1980). Ausgehend von dieser Analyse wurden folgende Studienziele definiert (Jürgens, 1981):

1. Verbesserung der Überlebensrate für Patienten mit Ewing-Sarkom durch optimalen Einsatz der Behandlungsmodalitäten: Chemotherapie, Radiotherapie und Operation.

2. Die Determinierung prognostischer Kriterien mit serologischen und insbesondere patho-histologischen Untersuchungsmethoden.
3. Die Verbesserung der Funktion bestrahlter Bezirke und Verminderung des Risikos von Zweittumoren durch kontrollierte Verminderung der Strahlendosis.
4. Die Verminderung der Chemotherapie-Morbidität durch Einsatz eines aggressiven Chemotherapie-Protokolls über einen verkürzten Zeitraum.
5. Die initiale Chemotherapie nach bioptischer Sicherung der Diagnose zur frühen Beseitigung pulmonaler Mikrometastasen und Verringerung lokaler Tumormassen vor Bestrahlung bzw. Operation.
6. Die Evaluierung operativer Verfahren zur lokalen Kontrolle, insbesondere bei Lokalisation im Beckenbereich.

An dieser Studie können alle Kinderkliniken und -Krankenhäuser (zusammen mit ihren kinderchirurgischen, orthopädischen und radiotherapeutischen Partnern) teilnehmen, die im Protokoll der Studie festgelegten Modalitäten akzeptieren, über Erfahrungen in der Behandlung onkologischer Erkrankungen verfügen und die Möglichkeiten haben, die bei intensiver Chemotherapie auftretenden Komplikationen mit Mitteln moderner supportiver Behandlung zu beherrschen. Der Therapieplan wurde in Konzept und Einzelheiten von einem Ausschuß vorbereitet und von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie auf ihrer 16. Tagung am 5. Dezember 1980 in Frankfurt diskutiert und angenommen.

Das zu Behandlungsbeginn erforderliche diagnostische Programm ist in Tabelle XIII aufgelistet. Besondere Bedeutung kommt hier den apparativen Untersuchungen zur Feststellung von Lungenmetastasen zu, da das Vorhandensein von Lungenmetastasen als einer der bedeutendsten prognostischen Faktoren anzusehen ist. Da nach bioptischer Sicherung zunächst eine Chemotherapie geplant ist, kommt den Verlaufskontrollen, die Auskunft über das Verhalten des Tumors geben können, eine entscheidende Bedeutung zu (Tabelle XIV).

Alle Patienten erhalten initial eine Chemotherapie, bestehend aus den Medikamenten: Vincristin, Adriamycin, Cyclophosphamid und Actinomycin-D (VACA; Tabelle XV). Die Patienten werden außerdem randomisiert, ob sie zusätzlich Bleomycin erhalten oder nicht - VACA versus VACAB -. Diese Chemotherapie lehnt sich eng an das T_9-Protokoll nach Rosen (1981) an.

Durch die Bleomycin-Frage soll geprüft werden, ob die guten T_9-Ergebnisse allein auf dem aggressiveren Einsatz der vier konventionell bei der Behandlung des Ewing-Sarkoms eingesetzten Medikamente Vincristin, Adriamycin, Cyclophosphamid und Actinomycin-D beruht, oder ob die Hinzunahme von Bleomycin als fünftes Medikament zu einer weiteren Verbesserung der Ergebnisse beitragen kann. Es erscheint deshalb berechtigt, eine solche Frage zu stellen, weil es keine schlüssigen Untersuchungen über die Wirksamkeit von Bleomycin beim Ewing-Sarkom gibt (Jürgens, 1981).

Dem Therapie-Ausschuß erschien es sinnvoll, eine Verkürzung der Therapie - wie Rosen (in press-a) sie durchgeführt hatte - nachzuvollziehen, weil eine Verkürzung der Therapie für den Patienten letztlich eine Verringerung der Chemotherapie-Morbidität bedeutet (Jürgens, 1981). Insgesamt sind 4 Therapiezyklen von je 10 Wochen geplant, wobei wegen der Aggressivität der Chemotherapie bei vielen Patienten mit Verzögerungen zu rechnen ist. Das in Tabelle XV angeführte chemotherapeutische Konzept ist sehr aggressiv und führt zu der erwartenden Leukopenie und Thrombopenie mit Sepsis- und Blutungsgefahr am Tiefstpunkt.

Bezüglich der supportiven Behandlung soll von Göbel (1981) der Effekt möglicher supportiver Maßnahmen im Rahmen der cooperativen Studie geprüft werden.

Eine ernst zu nehmende Komplikation nach Bleomycin ist die Lungenfibrose, die in früheren Jahren, als die kumulative Gesamtdosis von 200 mg/m³ Bleomycin weit überschritten wurde, häufig auftrat. Ob die Verhinderung einer sogenannten

Bleomycinlunge durch eine kurzzeitige Antikoaggulation mit Heparin möglich ist, soll im Rahmen der Studie kontrolliert werden.

Die Dosismodifikationen, die zur Vermeidung einer akuten Gefährdung des Patienten üblich sind, schränken die Wirksamkeit der Chemotherapie bei diesem sehr bösartigen Tumor ein. Deshalb ist zu prüfen, ob durch den Einsatz von Lithium Dosisreduktionen bzw. die Zahl der fieberhaften Episoden verringert werden können. Durch frühere Untersuchungen ist gezeigt worden, daß Lithium einen derartigen Effekt erzielen kann (Göbel, 1981).

Die Lokaltherapie (Operation und/oder Bestrahlung) soll protokollgemäß nach dem 2. Chemotherapiezyklus erfolgen (Jürgens, 1981). Voraussetzung für die Verschiebung der lokalen Kontrolle ist ein dokumentierbares Ansprechen des Tumors nach den in Tabelle XIV angeführten Verlaufskriterien. In einzelnen Fällen wird insbesondere der Angiographie eine besondere Bedeutung für die Beurteilung des Ansprechens zugeschrieben. Bei dokumentierbarer Tumorprogression muß die Lokaltherapie sofort durchgeführt werden. Da nicht auf Chemotherapie reagierende Ewing-Sarkome erfahrungsgemäß auch schlecht auf die Bestrahlung ansprechen, sollte in diesen Fällen einer radikalen operativen Kontrolle des Tumors unbedingt der Vorzug gegeben werden (Jürgens, 1981).

Eine kontrollierte Studie hinsichtlich der notwendigen Strahlendosis erscheint dringend vonnöten, da bislang keine randomisierte Studie mit genau definierten Protokoll-Richtlinien bezüglich der Strahlentherapie existiert. Geht man davon aus, daß von den 25 jährlich zu erwartenden Studienpatienten mit Ewing-Sarkom in der Bundesrepublik wahrscheinlich ca. 20 bestrahlt werden, wären dies bei einer projektierten Laufzeit über 3 Jahre 60 zu bestrahlende Patienten. Bei dieser Zahl erscheint eine lokal-therapeutische Randomisation für die Strahlendosis statistisch vertretbar. Eine verminderte Strahlendosis mit gleich-hoher lokaler Kontrollrate würde die

therapeutische Morbidität für Kinder mit Ewing-Sarkom entscheidend verringern. Die Randomisation sieht vor, daß alle Patienten auf den gesamten befallenen Knochen eine Bestrahlung von 3.600 Rad erhalten. Bezüglich des Tumorfeldes (Tumorextension plus 5 cm Sicherheitsrand) soll eine Gesamttumordosis von entweder 4.600 Rad oder 6.000 Rad erreicht werden (Jürgens, 1981).

Unter diese Randomisation fallen nur Patienten, bei denen die lokale Kontrolle allein durch Radiotherapie erzielt werden soll. Bei operativ behandelten Patienten entscheidet die Radikalität der Operation über die Notwendigkeit der Nachbestrahlung. Nicht radikal operierte Patienten, oder Patienten, denen der betroffene Knochen nicht vollständig herausgenommen werden konnte oder soll, erhalten eine Nachbestrahlung von 3.600 Rad. Bei onkologisch radikaler Entfernung des gesamten betroffenen Knochens kann von einer Nachbestrahlung abgesehen werden. In einzelnen Fällen von Tumorresektionen bei gelenknahen Tumoren kann ebenfalls auf eine Nachbestrahlung verzichtet werden.

Wegen der schlechteren Prognose sollen Beckentumoren vordringlich operiert werden.

Die geplante Studie beinhaltet demnach 2 Randomisationen:

1. Chemotherapeutisch wird die Frage gestellt, ob die Hinzunahme von Bleomycin eine Verbesserung des metastasenfreien Überlebens bewirkt.
2. Lokaltherapeutisch soll geklärt werden, ob sich durch Verringerung der Gesamttumorstrahlendosis bei gleichbleibender lokaler Kontrolle eine Verminderung der Behandlungsmorbidität erzielen läßt.

8. Ausblick

Die Verbesserung der Überlebensrate bei Patienten mit Ewing-Sarkom ist sicherlich auf den erfolgreichen Einsatz einer multidisziplinären Chemotherapie, die das frühe Ausmerzen von Mikrometastasen bewirkt, zurückzuführen.

Die lokale Kontrollrate bei der Behandlung des Ewing-Sarkoms betrug ohne intensive Chemotherapie 67 - 77 % und konnte durch den Einsatz einer aggressiven Chemotherapie auf eine lokale Kontrollrate von 85 - 95 % verbessert werden (Tefft et. al., 1977).

Dennoch bleibt die Lokalbehandlung nach wie vor ein brennendes Problem in der Behandlung des Ewing-Sarkoms. Operation und Strahlentherapie stellen alternative Wege dar, die immer individuell entschieden werden müssen und zwar in Abhängigkeit vom Sitz des Tumors, vom Alter des Patienten, vom Ansprechen einer evt. vorher durchgeführten Chemotherapie und nicht zuletzt auch in Abhängigkeit von der Einstellung der betroffenen Patienten, Eltern und behandelnden Ärzte.

Bezüglich der Strahlendosis bei Patienten, deren Lokaltherapie in Bestrahlung besteht, herrschen unterschiedliche Auffassungen. Strahlendosen zwischen 4.000 und 7.000 Rad werden empfohlen (Sauer, 1976). Phillips und Higinbotham (1967) empfehlen eine Strahlendosis von 4.000 Rad nicht zu überschreiten, um eine Devitalisierung zu vermeiden und die körpereigenen Repairmechanismen im Kampf gegen das Sarkom nicht auszuschalten. Dagegen steigt die Lokalrezidivrate unter 4.000 Rad nach einer Untersuchung von Tefft et. al. (1977) unverhältnismäßig an. Vor der Chemotherapieära korrelierte das Ausmaß der lokalen Kontrolle direkt mit der Größenordnung der Strahlendosis, wobei zum Teil Strahlendosen im Bereich zwischen 5.000 und 7.000 Rad gefordert wurden (Chabora et. al., 1976; Lewis et. al., 1977).

Nachteile der Strahlenbehandlung in dem Dosisbereich zwischen

5.000 und 7.000 Rad sind neben der Gefahr des Lokalrezidivs, das auch nach optimaler Strahlentechnik mit bis zu 20 % angegeben wird (Rosen et. al., 1974):

- eine Toleranzminderung für adjuvante Chemotherapie, wenn knochenmarksproduzierende Areale in größerem Maße bestrahlt werden (Becken, Wirbelsäule).
- Wachstumsstörungen, insbesondere bei Bestrahlung der unteren Extremitäten.
- pathologische Frakturen im bestrahlten Knochen.
- und nicht zuletzt das Risiko der Ausbildung von Sekundärmalignomen, das durch das Zusammenwirken von Strahlentherapie und aggressiver Chemotherapie bislang in seiner Höhe unkalkulierbar ist (Huvos, 1979; Strong et. al., 1979).

Die angewandte Feldverkleinerungstechnik bei Strahlentherapie ermöglicht ein Kerngebiet hoher Strahlenbelastung und erniedrigt die Strahlenschäden (Suit, 1975; Tefft et. al., 1977). Im allgemeinen erstreckt sich die Strahlentherapie über einen Zyklus von 6 Wochen, wobei pro Woche 5 Fraktionen á 200 Rad verabreicht werden (Perez et. al., 1977; Razek et. al., 1980).

Eine weitere lokaltherapeutische Frage ist der Zeitpunkt der Bestrahlung bzw. Operation. Durch den Einsatz der Chemotherapie erfolgt in der Regel eine Tumorregression und dann wird operiert oder bestrahlt (Rosen et. al., 1974-1978-a, in press-a; Winkler und Landbeck, 1980). Eine lange alleinige Chemotherapie vor der lokaltherapeutischen Maßnahme beinhaltet das Risiko der Selektion und Metastasierung therapieresistenter Zellen. Jürgens (1981) fordert bei dokumentierbarer Tumorprogression die sofortige Durchführung der Lokaltherapie. Nach seinen Erfahrungen sprechen nicht auf Chemotherapie reagierende Ewing-Sarkome auch schlecht auf eine Bestrahlung an, deshalb sollte in diesen Fällen einer radikalen operativen Kontrolle des Tumors der Vorzug gegeben werden.

Wegen der langanhaltenden bzw. irreversiblen Knochenmarksschädigung durch die Bestrahlung bei Tumoren im Stammbereich

(Becken), muß wegen einer großflächigen Markraumbestrahlung mit einer Knochenmarksdepression gerechnet werden (Winkler und Landbeck, 1980). Dadurch wird in ganz beträchtlichem Maße die Chemotherapietoleranz vermindert und damit die Therapieaussichten bezüglich einer erfolgreichen Bekämpfung der Lungenmetastasierung verschlechtert. Für das Ewing-Sarkom gibt es bislang noch keine Daten, die Aussagen erlauben über die Korrelation einer frühen oder späten Lokaltherapie mit dem Erkrankungsverlauf insbesondere der rezidivfreien Überlebensrate.

An dieser Stelle sei noch auf die Strahlensensibilisierung speziell durch Adriamycin, hingewiesen, wodurch unerwünschte Gewebsreaktionen erheblich verstärkt werden können (Perez et. al., 1977). Dies ist bei der Therapieplanung zu berücksichtigen. Andererseits gibt es Hinweise dafür, daß die Chemotherapie lokal auch im erwünschten Sinn synergistisch zur Strahlentherapie wirkt, sodaß im Prinzip die minimal erforderliche Strahlendosis in Abhängigkeit von der jeweiligen Chemotherapie verabreicht werden kann (Fernandez et. al., 1974; Tefft et. al., 1977).

Die Tumorlokalisation des Beckens stellt ein besonderes Problem der richtigen Lokalbehandlung dar. In allen Studien haben Patienten mit Ewing-Sarkom im Beckenbereich eine schlechtere Prognose als andere Lokalisationen (Perez et. al., 1977; Razek et. al., 1980; Rosen et. al., in press-a). Die adäquate Strahlendosis hat wegen der Nachbarschaft sehr empfindlicher Organe entsprechende Morbiditätsfolgen. Eine Resektion bleibt nicht immer ohne Einschränkung der Mobilität. Dennoch gibt es Daten, daß operierte Patienten in etwas größerer Zahl überleben als bestrahlte (Pritchard et. al., 1975).

Trotz der aufgeführten Nachteile durch eine Strahlentherapie behält sie dennoch ihre entscheidende Rolle bei einer Lokalisation der oberen Extremitäten, beim Befall von Schädelknochen oder Wirbelkörpern und beim Befall der unteren Extremitäten bei ausgewachsenen Patienten.

Nachteil eines ablativ operativen Verfahrens ist ganz eindeutig der irreversibel verstümmelnde Eingriff. Funktionseinbußen und die Malignität des Ewing-Sarkoms rechtfertigen die Amputation als durchaus indizierte Behandlung (Winkler und Landbeck, 1980). Dabei sind transmedulläre Amputationen - wenn möglich - zu vermeiden. Tumorlokalisationen, die sich für ein operatives Vorgehen anbieten, sind Tumoren im Fußbereich, Fibulatumoren, Rippen, Clavicula und Scapula (Jürgens, 1981).

Eine Tumorresektion ist beim Ewing-Sarkom wegen der Neigung zu okkulter intramedullärer Ausbreitung nicht ohne weiteres möglich. Die Entwicklung geht jedoch dahin, mit der fortschreitenden Verbesserung der Chemotherapie Modalitäten einer Resektionsbehandlung zu erarbeiten, um zu funktionell besseren Ergebnissen als nach der Strahlentherapie zu gelangen. Ermutigend sind die Ergebnisse einer trimodalen Therapie mit Tumorresektion nach zytostatischer Vorbehandlung und postoperativer Strahlenbehandlung mit reduzierten Strahlendosen (Rosen et. al., in press-a).

Es läßt sich hoffen, daß der Effekt einer niedrigen Strahlendosis und/oder Operation und die aggressive Chemotherapie eine Verbesserung der lokalen Kontrollrate bewirkt, die mindestens so hoch ist wie der Einsatz einer hohen Strahlendosis, wie es vor der Chemotherapieära üblich war (Tefft et. al., 1977).

9. Zusammenfassung

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß in der Behandlung des Ewing-Sarkoms bei Kindern und Jugendlichen vielversprechende Erfolge mit einer multidisziplinären Behandlung gemacht werden konnten unter Einsatz aller Behandlungsmodalitäten: aggressive Chemotherapie, Bestrahlung und/oder Operation.

Die historische 10 - 15 %ige Fünf-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit Ewing-Sarkom nach Operation oder alleiniger Bestrahlung des Primärtumors ist durch den Einsatz der aggressiven Chemotherapie auf inzwischen (je nach Untersucher) 50 - 80 % Rezidivfreiheit nach 5 bis 10 Jahren angewachsen. Obwohl die Bestrahlung bei der lokalen Tumorkontrolle eine ganz wichtige Rolle spielt, ist dennoch die Verbesserung der Behandlungsergebnisse zurückzuführen auf den Einsatz einer aggressiven Chemotherapie. Der Grund liegt in der frühen Eliminierung von Mikrometastasen in der Lunge, die das lebensbegrenzende Organ darstellt.

Die derzeit besten Behandlungsergebnisse werden von Rosen et. al. (in press-a; 1981) mit dem T_6/T_9-Chemotherapie-Protokoll berichtet. Neben den 4 bekannten und von den meisten Untersuchern beim Ewing-Sarkom eingesetzten Medikamenten: Cyclophosphamid, Actinomycin-D, Vincristin und Adriamycin enthält dieses Chemotherapie-Protokoll zusätzlich die Medikamente Bleomycin und Methotrexat in niedriger Dosierung.

Nach Diagnosestellung sollte der betroffene Patient einem Zentrum zugewiesen werden, in dem beschriebene Behandlungen möglich sind. Das weitere Vorgehen muß in enger Zusammenarbeit zwischen dem betreuenden Kinderarzt bzw. Internisten, dem Orthopäden bzw. Chirurgen und dem Radiotherapeuten geplant werden. Die Verlaufskontrolluntersuchungen durch Angio-, Szinti- sowie Computertomographie dokumentieren ein Ansprechen des Tumors auf die Therapie. Die Lokalbehandlung Operation/Strahlentherapie wird individuell entschieden.

Nach Behandlungsabschluß ist der nahtlose Übergang einer Betreuung des Patienten von größter Wichtigkeit, um ein evt. auftretendes Rezidiv frühzeitig erkennen zu können. Weiterhin sollten die Spätschäden von Chemo- und Strahlentherapie in Betracht gezogen sein. Diese umfassen Kardiomyopathien, insbesondere nach Adriamycin, Wachstums- und Hormonstörungen als Bestrahlungsfolge und nicht zuletzt Sekundärtumoren wie das osteogene Sarkom im Bestrahlungsgebiet oder die akute myeloische Leukämie nach Chemotherapie. Solche Spätschäden stehen jedoch in keinem Verhältnis zu dem Erfolg der angewandten multidisziplinären Therapie.

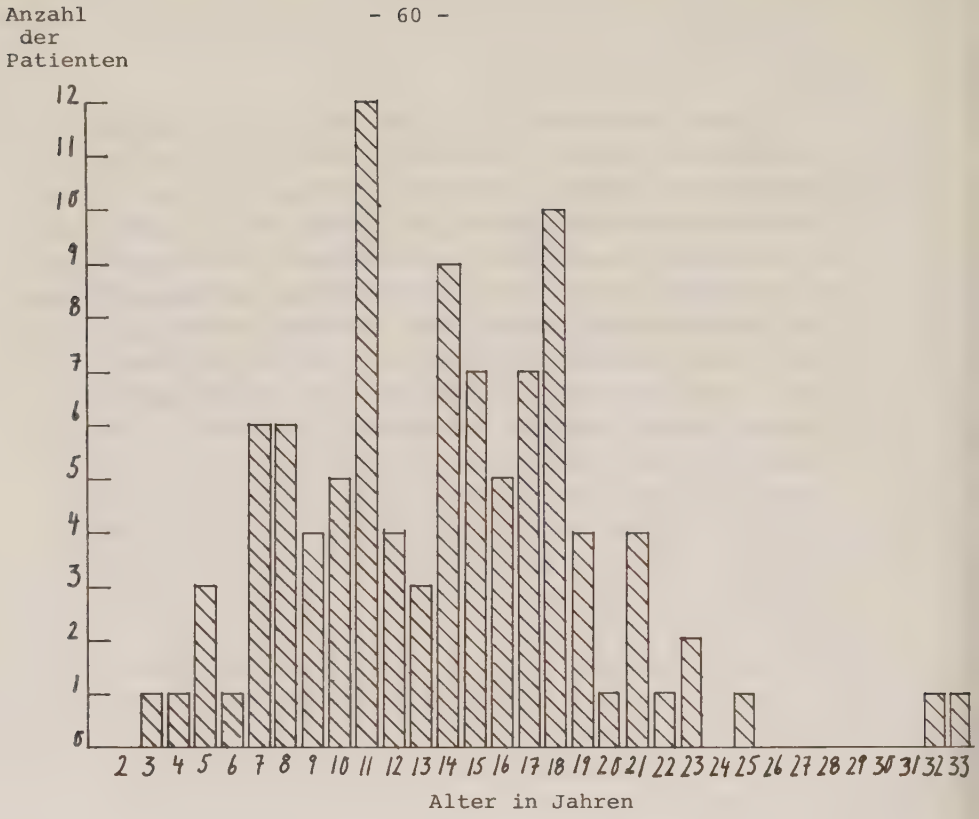

Tabelle I: Altershäufigkeit von 100 Patienten mit Ewing-Sarkom (Rosen, 1980)

	Ewing-Sarkom	Metastasiertes Neuroblastom	Non-Hodgkin-Lymphom	Embryonales Rhabdomyosarkom
Alter	5 - 30 Jahre	<5 Jahre	<20 Jahre	<20 Jahre
Rassenprädilektion	nicht bei Schwarzen	-	-	-
Lokalisation	Plattenknochen, Diaphyse bei Röhrenknochen	Schädelknochen, Röhrenknochen, oft symmetrisch	Röhrenknochen, diffuse metaphyseale Infiltration	Becken, Röhrenknochen
Röntgenbild	Osteolyse, Zwiebelschalenartige Periostabhebung	Osteolyse	Osteolyse/Osteosklerose	Osteolyse
Systemische Symptome (Fieber, BSG ↑, Anämie, Gewichtsverlust)	++	++	+++	(+)
Weichteilbefall	+++ Knochen→Weichteil	-	-	+++ Weichteil→Knochen
Katecholamine im 24 Std.-Urin	-	erhöht	-	-
diffuser Knochenmarksbefall	spät	früh (Rosetten)	früh	spät
Glykogennachweis (PAS)	+++	(+)	-	(+)
T/B-Oberflächenmarker	-	-	häufig B (bei Knochenbefall)	-
Myofibrillen	-	-	-	+++

Tabelle II: Differentialdiagnose kleinzelliger Knochentumoren

Autor	Zytostatikum	(n)Pat.	Remissionsrate
Sutow und Sullivan (1962)	Cyclophosphamid	5	60
Haggard (1967)	Cyclophosphamid	13	54
Samuels und Howe (1967)	Cyclophosphamid	11	64
Senyszyn et. al. (1970)	Actinomycin-D	5	60
Sutow (1968)	Vincristin	5	20
De Vita et. al. (1965)	BCNU	1	100
Palma et. al. (1972)	BCNU	12	41
Sutow et. al. (1971)	Daunomycin	9	44
Kofman et. al. (1973)	Mithramycin	5	40
Oldham und Pomeroy (1972)	Adriamycin	11	55
Tan et. al. (1972)	Adriamycin	6	50

Tabelle III: Ergebnisse einer Monotherapie beim metastasierenden Ewing-Sarkom (Rosen et. al., 1974)

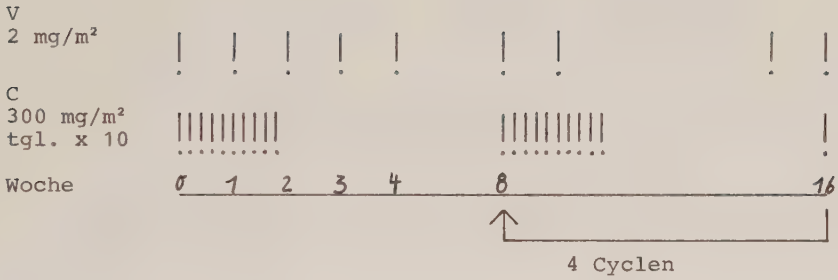

Tabelle IV: Chemotherapie-Schema bei Ewing-Sarkom
nach Sutow, 1968; Fernandez und Mitarbeiter, 1974

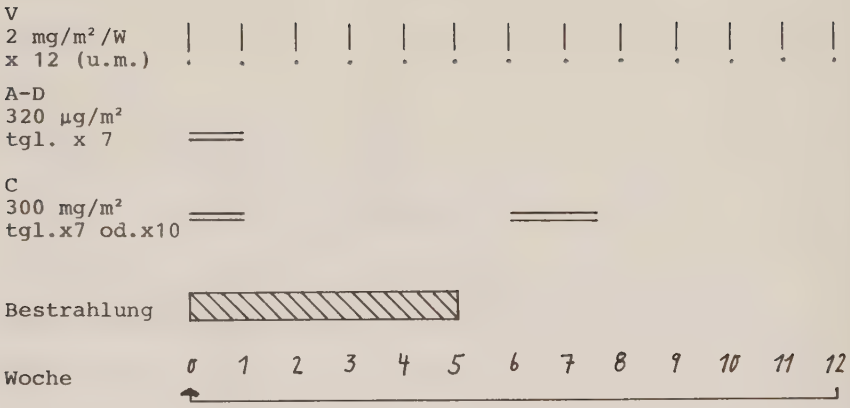

Tabelle V: Chemotherapie-Schema bei Ewing-Sarkom nach Jaffe et. al., 1976

ES: keine Metastasen b.d. Diagnose

Anzahl	Prim. Lok.	Metast. (Mon.)	Beschwerdefrei n. Th.-Beendigung (Jahr)	Tod (Mon.)
3	Femur	-	2 1/2 - 4 1/2	-
1	Becken	-	1 1/4	-
1	Becken	Lunge (6)	-	12
1	Becken	Lunge (9)	-	24
1	Fibula	-	3	-
1	Rippe	-	1	-
1	Ulna	-	1/3	-

ES: Metastasen b.d. Diagnose

Anzahl	Prim. Lok.	Metast.	Dauer d. Antwort (Mon.)	Tod (Mon.)
1	Clavikula	Lunge*	24+(30)°	34
1	Femur	Lunge*	9	15
1	Ileum	Lunge*	9+(15)°	20
1	Tibia	Spina*#	24	25
1	Rippe	Lunge + Pleura.x	6	9

* vollständige Antwort
° Gesamt-Dauer mit Bestrahlung
\# Bestrahlung
x Partielle Antwort

Tabelle VI: Therapieergebnis des Chemotherapie-Schemas bei Ewing-Sarkom nach Jaffe et. al., 1976,

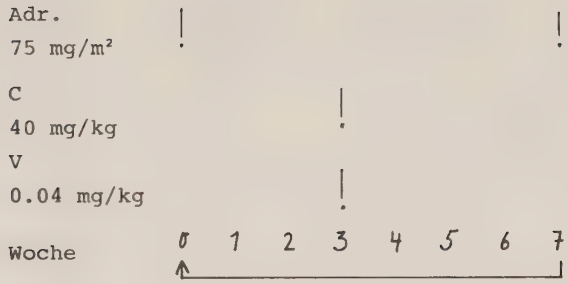

Tabelle VII: Chemotherapie-Schema bei Ewing-Sarkom nach Pomeroy und Johnson, 1975-a, 1975-b

Gruppe 1 Institution	Randomisiert	Gruppe 2 Institution
Regime I		Regime II
Bestr.d.Prim.Tu.+VAC+Adria		Bestr.d.Prim.Tu.+VAC
Regime II		Regime III
Bestr.d.Prim.Tu.+VAC		Bestr.d.Prim.Tu.+VAC + bil.pul.Bestr.

Tabelle VIII: Modell der Intergroup Ewing-Sarkom-Studie (IESS; Perez et. al., 1977)

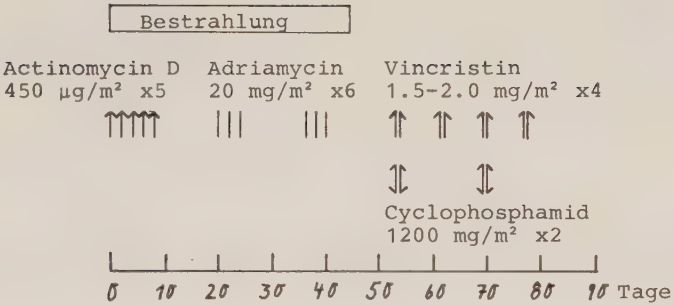

Tabelle IX: Chemotherapie-Schema bei Ewing-Sarkom
nach Rosen et. al., 1974

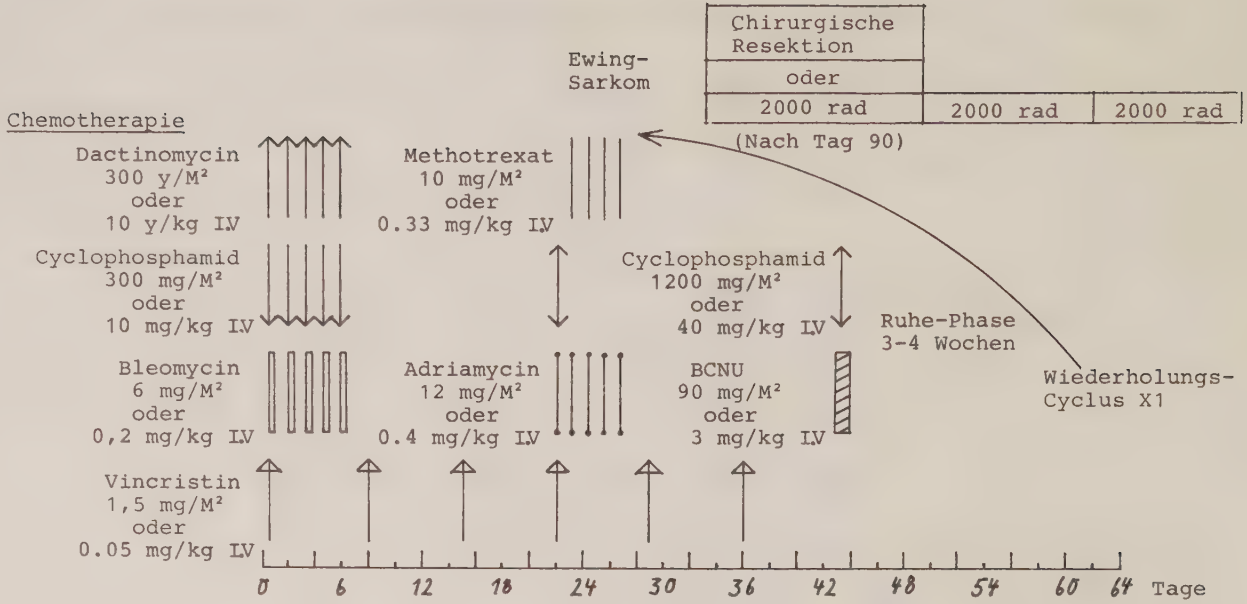

Tabelle X: T_6-Induktions-Chemotherapie-Protokoll nach Rosen et. al., (1978-a; in press-a)

MEDIKAMENT		DOSIS
DACTINOMYCIN	(AMD)	450 gamma/M² I.V.
ADRIAMYCIN	(ADR)	20 mg/M² I.V.
VINCRISTIN	(VCR)	1.5-2.0 mg/M² I.V.
CYCLOPHOSPHAMID	(CP)	1200 mg/M² I.V.

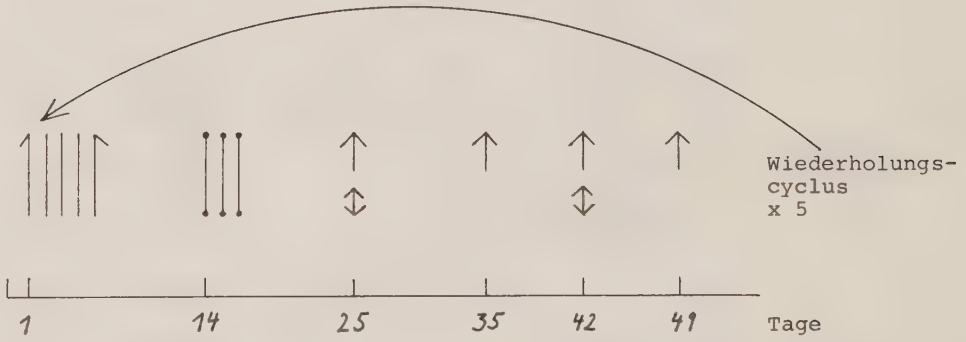

Tabelle XI: T_2-Erhaltungsprotokoll nach Rosen et. al., 1978-a; in press-a

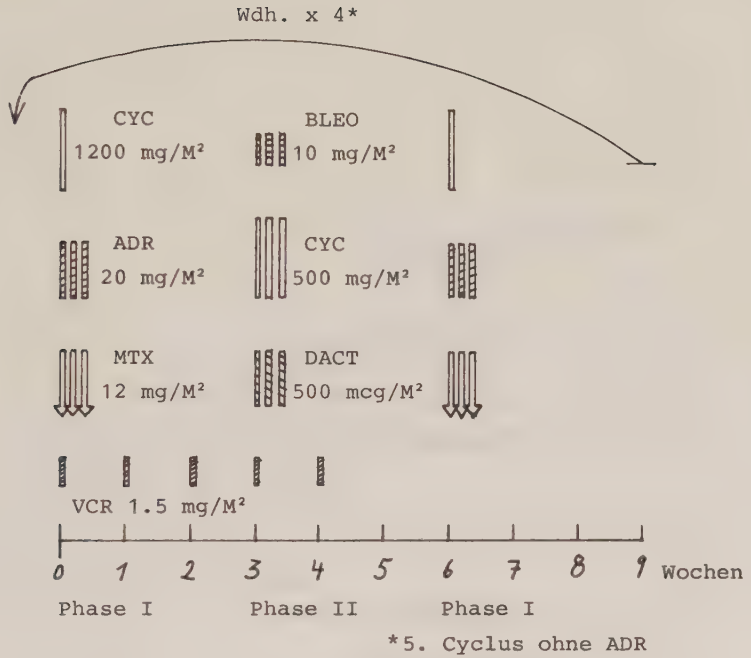

Tabelle XII: Chemotherapie-Protokoll nach Rosen et. al., 1981

BB

BSG

Serum-Chemie

Primärtumor: Rö ⊥
Tomographie
CT
Angiographie
IVP (Beckentumoren)

Lunge: Rö ⊥
Tomographie
CT

KM (Biopsie)

LP

24 Std. Urin für Katecholamine

Ganzkörper-Szintigraphie

PE

Tabelle XIII: Diagnostik vor Therapiebeginn (Jürgens, 1981)

- Umfang
- Schmerz
- Knochenszintigramm
- Rö
- CT
- Angiographie

BEI DOKUMENTIERBARER TUMORPROGRESSION ($\geq$ 2 Kriterien)

$\longrightarrow$ SOFORTIGE LOKALTHERAPIE

(vorzugsweise OPERATION, in Ausnahmefällen hohe STRAHLEN-DOSIS, KEINE Randomisation)

Tabelle XIV: Verlaufsuntersuchung unter initialer Chemotherapie (Jürgens, 1981)

GPO COOPERATIVE EWING-SARKOM STUDIE

CESS 81

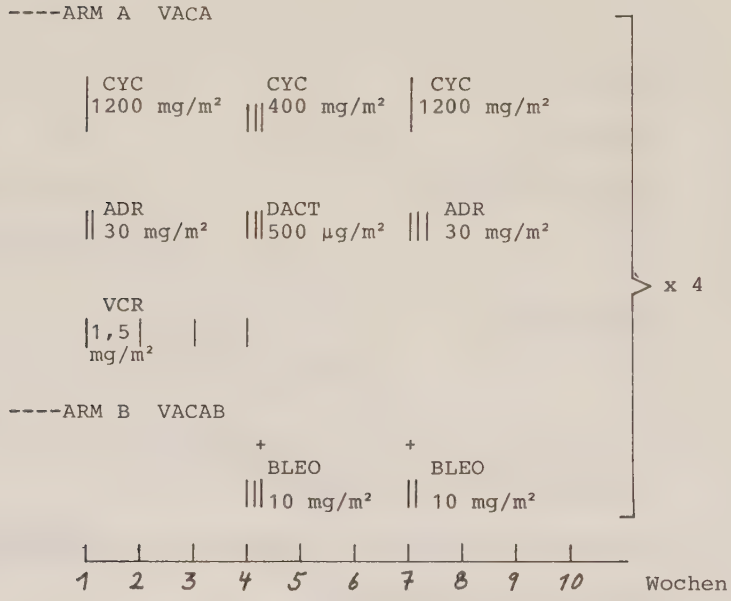

Tabelle XV: Schematische Darstellung des Chemotherapie-Protokolls CESS 81 zur Behandlung des Ewing-Sarkoms bei Kindern und Jugendlichen, CYC=Cyclophosphamid, ADR=Adriamycin, DACT=Actinomycin D, VCR=Vincristin, BLEO=Bleomycin (Jürgens, 1981)

Literatur:

1. Angervall L, Enzinger FM: Extraskeletal neoplasm resembling Ewing's sarcoma. Cancer 36: 240 - 251 (1975)

2. Aufranc OE, Jones WN, Turner RH: Pathologic fracture of the proximal femur. J.A.M.A. 199: 107 - 111 (1967)

3. Ball J, Freedman L, Sissonss HA: Malignant round-cell tumours of bone: An analytical histological study from the cancer research compaign's bone tumour panel. Br. J. Cancer 36: 254 - 268 (1977)

4. Bethge J F J: V. Die Ewingtumoren oder Omoblastome des Knochens. Differentialdiagnostische und kritische Erörterungen. Ergeb Chir Orthop 39: 327 - 425 (1955)

5. Bhansali SK, Desai PB: Ewing's sarcoma. Observations on 107 cases. J Bone Joint Surg (Am). 45: 541 - 553 (1963)

6. Bonadonna G: Clinical trials with Adriamycin in neoplastic disease in children and adults. 7th International Congress of Chemotherapy: pp. 801 - 803 Praha 1971

7. Boyer, CW, Brickner, TJ, Perry, RH: Ewing's sacroma. Case against Surgery. Cancer 20: 1602 - 1606 (1967).

8. Branson J: Ewing's tumour of rib. Aust. Radiol. 20: 341- 345 (1976)

9. Chabora B McC, Rosen G, Cham W, D'Angio GJ, Tefft M: Radiotherapy of Ewing's sarcoma. Radiology 120: 667 - 671 (1976)

10. Chan RC, Sutow WW, Lindberg RD, Samuels ML, Murray JA, Johnston DA: Management and results of localized Ewing's sarcoma. Cancer 43: 1001 - 1006 (1979)

11. Coley BL, Higinbotham N, Bowden L: Endothelioma of bone (Ewing's sarcoma). Ann Surg 128: 533 - 560 (1948)

12. Colville HC, Willis RA: Neuroblastoma metastases in bones,with a criticism of Ewing's endothelioma. Am J Pathol 9: 421 - 430 (1933)

13. Dahlin DC: Bone Tumors, general aspects and data on 6221 cases. CC Thomas: Springfield (USA) 1978 [3] pp: 274 - 287

14. DiMarco A, Gaetani M, Scarpinato B: Adriamycin (NSC - 123, 127): a new antibiotic with antitumor activity. Cancer Chemother Rep 53: 33 - 37 (1969)

15. Driessen LF: Untersuchungen über glykogenreiche Endotheliome. Beitr PatholAnat 12: 65 - 114 (1893)

16. Dunn EJ, Yuska KH, Judge DM,Garner FL, Varano LA: Ewing's sarcoma of the great toe. Clin Orthop 116: 203 - 208 (1976)

17. Evans JE: Ewing's tumour: Uncommon presentation of an uncommon tumour. Med J Aust 1: 590 - 591 (1977)

18. Ewing J: Diffuse endoethelioma of bone. Proc N.Y. Path Soc 21: 17 - 24 (1921)

19. Ewing J: Further report of endothelial myeloma of bone. Proc N.Y. Path Soc 24: 93 - 100 (1924)

20. Ewing J: A review of the classification of bone tumors. Surg. Gynecol Obstet 68: 971 - 976 (1939)

21. Falk S, Alpert M: Five year survival of patients with Ewing's sarcoma. Surg Gynecol Obstet 124: 319 - 324 (1967)

22. Feldmann F: Round cell lesions of bone. In: Diagnostic Radiology. Margulis AR and Gooding CA (eds) Mosby, St. Louis (USA) 1977 pp: 437 - 454

23. Fernandez CH, Lindberg RD, Sutow WW: Localized Ewing's sarcoma - treatment and results. Cancer 34: 143 - 148 (1974)

24. Foote FW, Anderson HR: Histogenesis of Ewing's tumor. Am J Pathol 17: 497 - 501 (1941)

25. Fraumeni Jr. JF, Glass AG: Rarity of Ewing's sarcoma among Negro children. Letter to the editor. Lancet 1: 366 - 367 (1970)

26. Freeman AI, Sachatello C, Gaeta J, Shah NK, Wang JJ, Sinks HF: An analysis of Ewing's tumor in children at Roswell Park Memorial Institute. Cancer 29: 1563 - 1569 (1972)

27. Friedman B, Gold H: Ultrastructure of Ewing's sarcoma of bone. Cancer 22: 307 - 322 (1968)

28. Garber LZ: Reactive bone formation in Ewing's sarcoma. Cancer 4: 839 - 845 (1951)

29. Gasparini M, Barni S, Lattuada A, Musumeci R, Bonadonna G, Fossati-Bellani F: Ten years experience with Ewing's sarcoma. Tumori 63: 77 - 90 (1977)

30. Geschickter CF, Maseritz IH: Ewing's sarcoma. J Bone Joint Surg 21: 26 - 39 (1939)

31. Glass AG, Fraumeni Jr. JF: Epidemiology of bone cancer in children. J Nat Cancer Inst 44: 187 - 199 (1970)

32. Glaubiger DL, Makuch R, Schwarz J, Levine AS, Johnson RE: Determination of prognostic factors and their influence on therapeutic results in patients with Ewing's sarcoma. Cancer 45: 2213 - 2219 (1980)

33. Göbel U, Salzer M, Remy R, Sekera J: Resektion eines primär inoperablen Ewing-Sarkoms des Beckens. Klin Pädiat 191: 234 - 238 (1979)

34. Göbel U, Jürgens H, Ebell W, Wahn V: Blutbild, Infektionen und supportive Therapie während der Chemotherapie solider Tumoren nach dem T2 und T6-Protokoll. Klin Pädiat 192: 517 - 522 (1980).

35. Göbel U: Supportive Maßnahmen bei der Chemotherapie des Ewing-Sarkoms nach dem Protokoll CESS-81. Klin Pädiat 193: 245 - 252 (1981)

36. Greene MH, Glaubiger DL, Mead GD, Fraumeni Jr. JF: Subsequent cancer in patients with Ewing's sarcoma. Cancer Treat Rep 63: 2043 - 2046 (1979)

37. Haass F, Jungblut R, Heinzler F: Die Strahlenbehandlung des Ewing-Sarkoms. Strahlentherapie 140: 133 - 142 (1970).

38. Hildebrand: Ueber das tubuläre Angiosarkom oder Endotheliom des Knochens. Dtsch Z. Chir 31: 262 - 281 (1890 - 1891)

39. Hou-Jensen K, Priori E, Dmochowski, L: Studies on ultrastructure of Ewing's sarcoma of bone. Cancer: 29: 280 - 286 (1972)

40. Howard WT, Crile GW: A contribution to the knowledge of endothelioma and perithelioma of bone. Ann Surg 42: 358 - 393 (1905)

41. Huntington RW, Sheffel DJ, Iger M, Henkelmann C: Malignant bone tumors in siblings. Ewing's tumor and an unsusual tumor perhaps a variant of Ewing's tumor. J Bone Joint Surg (Am) 42: 1065 - 1075 (1960)

42. Hurvitz JS, Harrison MR, Weitzman, JJ: Aneurysmal bone cyst mimicking Ewing's sarcoma of the rib. J Pediatr Surg 12: 1067 - 1069 (1977)

43. Hustu HO, Holton C, James D,Pinkel D: Treatment of Ewing's sarcoma with concurrent radiotherapy and chemotherapy. J Pediatr 73: 249 - 251 (1968)

44. Hustu HO, Pinkel D, Pratt CB: Treatment of clinically localized Ewing's sarcoma with radiotherapy and combination chemotherapy. Cancer 30: 1522 - 1527 (1972)

45. Huvos AG: Ewing's sarcoma. In: Bone tumors. Diagnosis, treatment and prognosis. WB Saunders, Philadelphia (USA) 1979 pp: 322 - 344

46. Hutter RVP, Francis KC, Foote Jr. FW: Ewing's sarcoma in siblings. Am J Surg 107: 598 - 603 (1964)

47. JAFFE N, Traggis D, Salian S, Cassady JR: Improved outlook for Ewing's sarcoma with combination chemotherapy (Vincristine, Actinomycin D and Cyclophosphamide) and radiation therapy. Cancer 38: 1925 - 1930 (1976)

48. Javadpour N: The role of biologic tumor markers in testicular cancer. Cancer 45: 1755 - 1761 (1980)

49. Jenkin RDT, Rider WD, Sonley MJ: Ewing's sarcoma: A retrospective analysis of treatment results at the Princess Margaret Hospital, Toronto, 1960 - 73, with particular reference to total body radiation. In: Conflicts in childhood cancer. An evaluation of current management. Sinks LF and Godden JO (eds). New York (USA) 1975 pp: 265 - 277

50. Jensen RD, Drake RM: Rarity of Ewing's tumour in negroes. Letter to the editor. Lancet 1: 777 (1970).

51. Johnson RE, Pomeroy TC: Integrated therapy for Ewing's sarcoma. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 114: 532 - 535 (1972)

52. Johnson RE, Pomeroy TC: Evaluation of therapeutic results in Ewing's sarcoma. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 123: 583 - 587 (1975)

53. Jürgens H, Remy R, Göbel U: Maligne Knochentumoren bei Kindern und Jugendlichen. Dtsch Ärztebl - Ärztl Mitteil 77: 889 - 894 (1980)

54. Jürgens H: Ewing-Sarkom bei Kindern und Jugendlichen: Planung einer kooperativen Therapiestudie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (CESS 81): Klin Pädiat 193: 253 - 256 (1981)

55. Kadin MF, Bensch KG: On the origin of Ewing's tumor. Cancer 27: 257 - 273 (1971)

56. Kittredge RD: Arteriography in Ewing's tumor. Radiology 97: 609 - 610 (1970)

57. Kofman S, Perlia CP, Economou SG: Mithramycin in the treatment of metastatic Ewing's sarcoma. Cancer 31: 889 - 893 (1973)

58. Kotz R, Kogelnik D, Salzer-Kuntschik M, Lechner G: Problems of local recurrence in patients with Ewing's sarcoma. Österr Z Onkol 4: 7 - 12 (1977)

59. Larsson SE, Boquist L, Bergdahl L: Ewing's sarcoma. A consecutive series of 64 cases diagnosed in Sweden 1958 - 1967. Clin Orthop 95: 263 - 272 (1973)

60. Larsson SE, Lorentzon R: The geographic variation of the incidence of malignant primary bone tumors in Sweden. J Bone Joint Surg (Am) 56: 592 - 600 (1974)

61. Lewis RJ, Marcove RC, Rosen G: Ewing's sarcoma - functional effects of radioation therapy. J Bone Joint Surg (Am) 59: 325 - 331 (1977)

62. Lichtenstein L, Jaffe JL: Ewing's sarcoma of bone. Am J Pathol 23: 43 - 77 (1947)

63. Li FP, Cassady JR, Jaffe N: Risk of second tumors in survivors of childhood cancer. Cancer 35: 1230 - 1235 (1975)

64. Livingston RB, Carter SK: Single agents in cancer chemotherapy. New York - Washington - London: Plenum Press (1970)

65. Llombart-Bosch A, Blache R: Über die Morphologie und Ultrastruktur des Ewing's-Tumors. Verh. Dtsch. Ges Pathol 58: 459 - 466 (1974)

66. Llombart-Bosch A, Blache R, Peydro-Olaya A: Ultrastructural study of 28 cases of Ewing's sarcoma: Typical and atypical forms. Cancer 41: 1362 - 1373 (1978)

67. Lücke A: Beiträge zur Geschwulstlehre. III. Lympho-Sarcom der Achseldrüsen; embolische Geschwülste der Lungen; allgemeine Leukämie - Tod. Virchows Arch (Pathol Anat) 35: 524 - 539 (1866)

68. Lumb G, Mackenzie DH: Round cell tumours of bone. Br J Surg 43: 380 - 389 (1956)

69. Macintosh DJ, Price CHG, Jeffree GM: Ewing's tumour. A study of behaviour and treatment in forty-seven cases. J Bone Joint Surg (Br) 57: 331 - 340 (1975)

70. Mahoney JP, Alexander RW: Ewing's sarcoma. A light- and electron-microscopic study of 21 cases. Am J Surg Pathol 2: 283 - 298 (1978)

71. Marckwald W A: Ein Fall von multiplem, intravaskulärem Endotheliom in den gesamten Knochen des Skeletts (Myelom, Angiosarkom). Virchows Arch (Pathol Anat) 141: 128 - 152 (1895)

72. Marsa GW, Johnson RE: Altered pattern of metastasis following treatment of Ewing's sarcoma with radio-therapy and adjuvant chemotherapy. Cancer 27: 1051 - 1054 (1971)

73. Marsden HB, Steward JK: Ewing's tumours and neuro-blastomas. J clin Path 17: 411 - 417 (1964)

74. Mehta Y, Hendrickson FR: CNS involvement in Ewing's sarcoma. Cancer 33: 859 - 862 (1974)

75. Meister P, Gokel JM: Extraskeletal Ewing's sarcoma. Virchows Arch A Path Anat and Histol 378: 173 - 179 (1978)

76. Millburn LF, O'Grady L, Hendrickson FR: Radical radiation therapy and total body irradiation in the treatment of Ewing's sarcoma. Cancer 22: 919 - 925 (1968)

77. Morton JJ: Treatment of Ewing's sarcoma (endothelial myeloma) of bone. In: Treatment of cancer and allied diseases. Vol III. Pack GT, Livingstone EM (eds). Paul B. Hoeber Inc, New York (USA) 1940 pp: 400 - 424

78. Nance CL, Roberts WM, Miller GR: Ewing's sarcoma mimicking osteomyelitis. South Med J 60: 1044 - 1050 (1967)

79. Nascimento AG: A clinicopathologic study of 20 cases of large-cell (atypical) Ewing's sarcoma of bone. Am J Surg Pathol 4: 29 - 36 (1980)

80. Nesbit ME: Ewing's sarcoma. CA-A Cancer Journal for Clinicians 26: 174 - 180 (1976)

81. Oberling Ch: Les réticulosarcomes et les réticuloendothéliosarcomes de la moelle osseuse (sarcomes d' Ewing). Buss Assoc Fr Cancer 17: 259 - 296 (1928)

82. Oberling Ch, Raileanu G: Nouvelles recherches sur les réticulosarcomes de la moelle osseuse (sarcomes d' Ewing). Bull Assoc Fr Cancer 21: 333 - 347 (1932)

83. Oldham RK, Pomeroy TC: Treatment of Ewing's sarcoma with adriamycin (NSC - 123, 127). Cancer Chemother Rep 56: 635 - 639 (1972)

84. Palma J, Gailani S, Freeman A, Sinks L, Holland JF: Treatment of metastatic Ewing's sarcoma with BCNU. Cancer 30: 909 - 913 (1972)

85. Perez CA, Razek A, Tefft M, Nesbit M, Burgert EO, Kissane J, Vietti T, Gehan EA: Analysis of local tumor control in Ewing's sarcoma. Preliminary results of a cooperative intergroup study. Cancer 40: 2864 - 2873 (1977)

86. Phillips RF, Higinbotham NL: The curability of Ewing's endothelioma of bone in children. J Pediatr 70: 391 - 397 (1967)

87. Pomeroy TC, Johnson RE: Combined modality therapy of Ewing's sarcoma. Cancer 35: 36 - 47 (1975a)

88. Pomeroy TC, Johnson RE: Integrated therapy of Ewing's sarcoma. Front Radiat Ther Onc 10: 152 - 166 (1975b)

89. Pomeroy TC, Johnson RE: Prognostic factors for survival in Ewing's sarcoma. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 123: 598 - 606 (1975c)

90. Potdar GG: Ewing's tumorsof the jaws. Oral Surg 29: 505 - 512 (1970)

91. Povýšil C, Matějovský Z: Ultrastructure of Ewing's tumour. Virchows Arch A Path Anat and Histol 374: 303 - 316 (1977)

92. Price CHG: Discussion. In: Bone - certain aspects of neoplasia. Price CHG and Ross FGM (eds). Fa Davis Co (Butterworth), Philadelphia 1973 pp: 204

93. Price CHG, Jeffree GM: Incidence of bone sarcoma in SW England, 1946-74, in relation to age, sex, tumour site and histology. Br. J. Cancer 36: 511 - 522 (1977)

94. Pritchard DJ, Dahlin DC, Dauphine RT, Taylor WF, Beabout JW: Ewing's sarcoma. A clinicopathological and statistical analysis of patients surviving five years or longer. J Bone Joint Surg (Am) 57: 10 - 16 (1975)

95. Roca AN, Smith JL, MacComb WS, Jing B-S: Ewing's sarcoma of the maxilla and mandible. Study of six cases. Oral Pathology 25: 194 - 203 (1968)

96. Razek A, Perez CA, Tefft M, Nesbit M, Vietti T, Burgert EO, Kissane J, Pritchard DJ, Gehan EA: Intergroup Ewing's sarcoma study. Local control related to radiation dose, volume and site of primary lesion in Ewing's sarcoma. Cancer 46: 516 - 521 (1980).

97. Remagen W, Salzer-Kuntschik M: Zur histopathologischen Problematik und Diagnose des Ewing-Sarkoms. Klin Pädiat 193: 251 - 253 (1981)

98. Ronnen von JR: The comittee on bone tumors in the Netherlands. Working method. Review of material. Point of view regarding biopsy and treatment of bone sarcomas. Radiol Clin Biol 38: 30 - 42 (1969)

99. Rosen G, Wollner N, Tan C, Wu SJ, Hajdu SI, Cham W, D'Angio GJD, Murphy MI: Disease-free survival in children with Ewing's sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four-drug sequential chemotherapy. Cancer 33: 384 - 393 (1974)

100. Rosen G: Management of malignant bone tumors in children and adolescents. Pediatr Clin North Am 23: 183 - 213 (1976a)

101. Rosen G: Multidisciplinary management of Ewing's sarcoma. In: Trends in childhood cancer. Donaldson M and Seydel HG (eds). John Wiley & Sons, New York 1976b pp: 89 - 106

102. Rosen G: Past experiences and future considerations with T-2 chemotherapy in the treatment of Ewing's sarcoma. In: Management of primary bone and soft tissue tumors. M D Anderson Hospital and Tumor Institute. Year Book Medical Publishers, Chicago (USA) 1977 pp 187 - 203

103. Rosen G, Caparros B, Mosende C, McCormick B, Huvos AG, Marcove RC: Curability of Ewing's sarcoma and considerations for future therapeutic trials. Cancer 41: 888 - 899 (1978a)

104. Rosen G: Primary Ewing's sarcoma: The multidisciplinary lesion. Int J Radiation Oncology Biol Phys 4: 527 - 532 (1978)

105. Rosen G: Chemotherapy of musculoskeletal sarcomas. In: Cancer: Achievements, challenges and prospekts of the 1980's. Burchenal JH, Oettgen HF (eds). Greene and Stratton, New York 1980

106. Rosen G, Jürgens H, Nirenberg A, Jereb B, Huvos AG, Marcove RC: Combination chemotherapy (T-6) in the multidisciplinary treatment of Ewing's sarcoma. In: Multidisciplinary treatment of Ewing's sarcoma. J Natl Cancer Inst. In press a

107. Rosen G, Caparros B, Nirenberg A, Marcove R , Huvos AG, Kosloff C, Lane J, Murphy L: Ewing's sarcoma: Ten year experience with adjuvant chemotherapy. Cancer 47: 2204 - 2213 (1981)

108. Samuels ML, Howe CD: Cyclophosphamide in the management of Ewing's sarcoma. Cancer 20: 961 - 966 (1967)

109. Salzer-Kuntschik M, Wunderlich M: Das Ewing-Sarkom in der Literatur: Kritische Studien zur histomorphologischen Definition und zur Prognose. Arch orthop Unfall-Chir 71: 297 - 306 (1971)

110. Salzer-Kuntschik M: Zum Problem der histologischen Diagnose "Ewing-Sarkom". Verh Dtsch Ges Path 56: 629 (1972)

111. Salzer-Kuntschik M: Cytologic and cytochemical behavior of primary malignant bone tumors. In: Malignant bone tumors. Grundmann E (ed). Springer , New York (USA) 1976 pp: 145 - 156

112. Sauer O: Bessere Prognose in der Behandlung des Ewing-Sarkoms durch kombinierte Strahlen- und Chemotherapie. Mschr Kinderheilk 124: 679 - 683 (1976)

113. Schajowicz F: Ewing's sarcoma and reticulum cell sarcoma of bone. With special reference to the histochemical demonstration of glycogen as an aid to differential diagnosis. J Bone Joint Surg (Am) 41: 349 - 356 (1959)

114. Scheer U, Schellong G, Riehm H: Verbesserte Prognose der akuten myeloischen Leukämien bei Kindern nach intensiver Anfangstherapie. Klin Pädiat 191: 104 - 110 (1979)

115. Schmitt-Gräff A, Jürgens H, Göbel U, Ritter J, Lübbesmeier A, Borchard F: Acute monocytic leukemia complicating combined modality therapy for localized childhood Ewing's sarcoma. J Cancer Res Clin Oncol (in press)

116. Seeber S, Gallmeier WM, Bruntsch U, Osieka R, Schmidt CG: Fortschritte in der Therapie des Ewing-Sarkoms. Dtsch med Wschr 99: 883 - 887 (1974)

117. Seeber S, Siemers E, Höffken K, Schmidt CG, Holfeld H, Schmitt G, Scherer E: Kombinierte Chemo- und Radiotherapy des lokalisierten und metastasierten Ewing-Sarkoms. Dtsch med Wschr 104: 804 - 807 (1979)

118. Senyszyn JJ, Johnson RE, Curran RE: Treatment of metastatic Ewing's sarcoma with actinomycin D (NSC-3053). Cancer Chemoth Rep 54: 103 - 108 (1970)

119. Sherman RS, Soong, KY: Ewing's sarcoma: Its Roentgen classification and diagnosis. Radiology 66: 529 - 539 (1956)

120. Smith J, McLachlan DL, Huvos AG, Higinbotham NL: Primary tumors of the clavicle and scapula. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 124: 113 - 123 (1975)

121. Smithon WA, Burgert EO jr., Childs DS, Clark Hoagland H: Acute myelomonocytic leukemia after irradiation and chemotherapy for Ewing's sarcoma. Mayo Clin Proc 53: 757 - 759 (1978)

122. Spjut HJ, Dorfman HD, Fechner RE, Ackerman LV: Atlas of tumor pathology. Second series. Fascicle 5: Tumor of bone and cartilage. Armed Forces Institute of Pathology 216 - 229 (1971)

123. Stout AP: A discussion of the pathology and histogenesis of Ewing's tumor of bone marrow. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 50: 334 - 342 (1943)

124. Strong LC, Herson J, Osborne BM, Sutow WW: Risk of radiation-related subsequent malignant tumors in survivors of Ewing's sarcoma. J Natl Cancer Inst 62: 1401 - 1406 (1979)

125. Suit, HD: Role of therapeutic radiology in cancer of bone. Cancer 35: 930 - 935 (1975)

126. Sutow WW: Vincristine (NSC-67547) therapy for malignant solid tumors in children (except Wilm's tumor). Cancer Chemother Rep 52: 485 - 493 (1968)

127. Symmers D, Vance M: Multiple primary intravascular hemangioendotheliomata of the osseus system associated with the symptoms of multiple myelomata - a lesion hitherto undescribed. Am J Med Sci 152: 28 - 31 (1916)

128. Takahashi K, Sato T, Kojima M: Cytological characterization and histogenesis of Ewing's sarcoma. Acta Path Jap 26: 167 - 190 (1976)

129. Tan C, Etcubanas E, Wollner N, Rosen G, Lois Murphy M, Krakoff IH: Adriamycin in children with acute leukemia and other neoplastic diseases. In: International Symposium on Adriamycin, Milan 1971. Carter SK, DiMarco A, Ghione M, Krakoff IH, Mathé G (eds): Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1972 pp: 204 - 212

130. Tefft M, Lattin PB, Jereb B, Cham W, Ghavimi F, Rosen G, Exelby P, Marcove R, Murphy MI, D'Angio GJ: Acute and late effects on normal tissues following combined chemo- and radiotherapy for childhood rhabdomyosarcoma and Ewing's sarcoma. Cancer 37: 1201 - 1213 (1976)

131. Tefft M, Chabora B McC, Rosen G: Radiation in bone sarcomas. Cancer 39: 806 - 816 (1977)

132. Tefft M, Razek A, Perez C, Burgert EO,Gehan EA, Griffin P, Kissane J, Vietti T, Nesbit M: Local control and survival related to radiation dose and volume and to chemotherapy in non-metastatic Ewing's sarcoma of pelvic bones. Int J Radiation Oncology Biol Phys 4: 367 - 372 (1978)

133. Triche TJ, Ross WE: Glycogen-containing neuroblastoma with clinical and histopathologic features of Ewing's sarcoma. Cancer 41: 1425 - 1432 (1978)

134. Tzib AF, Bizer VA, Mannanov IS: Angio-lymphography in the diagnosis of Ewing's sarcoma and reticulo-sarcoma of the bone. Ortop Travmatol Protez 12: 43 - 48 (1977)

135. Uehlinger E, Botsztejn Ch, Schinz HR: Ewingsarkom und Knochenretikulosarkom. Klinik, Diagnose und Differentialdiagnose. Oncologia 1: 193 - 245 (1948)

136. Vohra VG: Roentgen manifestations in Ewing's sarcoma. A study of 156 cases. Cancer 20: 727 - 733 (1967)

137. Wigger HJ, Salazar GH, Blanc WA: Extraskeletal Ewing sarcoma. An ultrastructural study. Arch Pathol Lab Med 101: 446 - 449 (1977)

138. Williams AO: Tumors of childhood in Ibadan, Nigeria. Cancer 36: 370 - 378 (1975)

139. Willis RA: Metastatic neuroblastoma in bone presenting the Ewing Syndrome, with a discussion of"Ewing's sarcoma". Am J Pathol 16: 317 - 333 (1940)

140. Winkler K, Landbeck G: Die Chemotherapie des Ewing-Sarkoms und des Osteosarkoms. Z Kinderchir 21: 1 - 19 (1977)

141. Winkler K, Landbeck G: Die Behandlung maligner Knochentumoren. Pharmakotherapie 3: 199 - 205 (1980).

Danksagung

Herrn Prof. Dr. U. Göbel bin ich zu Dank verpflichtet für seine freundliche Unterstützung.

Ich danke Herrn Dr. Jürgens für seine zahlreichen Ratschläge, seine Hilfsbereitschaft und seine Kollegialität beim Entstehen dieser Arbeit.

Lebenslauf

14. 06. 1954	geboren in Papenburg als Tochter des Bauunternehmers Anton Stell und dessen Ehefrau Katharina, geb. Schulte
1961 - 1970	Besuch der Volksschule in Papenburg
1970 - 1973	Lehrzeit im Schneiderhandwerk; Abschluß mit Gesellenprüfung
1974	Besuch des Erzbischöflichen Abendgymnasiums in Neuss
1974 - 1976	Besuch des Friedrich-Spee-Kollegs in Neuss; Abschluß mit Abitur
seit WS 1976	immatrikuliert an der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
Aug. 1978	Ärztliche Vorprüfung
März 1980	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung